

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 967**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06795019 .6**
96 Fecha de presentación: **30.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1968592**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **Formulaciones que comprenden compuestos relacionados con la jorumicina, renieramicina, safracina o saframicina y un disacárido para el tratamiento de enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:
31.10.2005 GB 0522082

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
PHARMA MAR, S.A.
POLÍGONO INDUSTRIAL LA MINA, AVDA. DE
LOS REYES NO 1
28770 COLMENAR VIEJO, MADRID, ES

72 Inventor/es:
CALVO SALVE, Pilar y
TOBIO BARREIRA, María

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 967 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones que comprenden compuestos relacionados con la jorumicina, renieramicina, safracina o saframincina y un disacárido para el tratamiento de enfermedades proliferativas

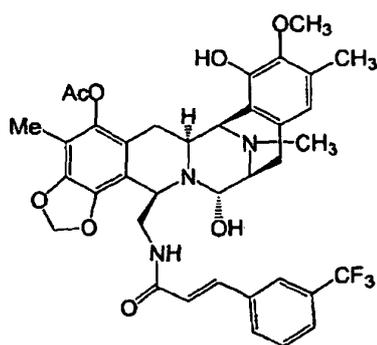
5 La presente invención se refiere a formulaciones. Más concretamente, se refiere a composiciones y formulaciones de compuestos relacionados con la jorumicina, la renieramicina, safracina y saframincina, tales como los compuestos PM00104 y PM00121.

Antecedentes de la invención

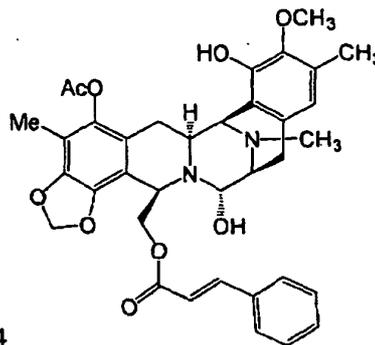
10 La jorumicina es un compuesto natural aislado de la piel y de la mucosa del nudibranchio del Pacífico *Jorunna funebris* (Fontana A., *et al.*, Tetrahedron (2000), 56, 7305-8). Además, la familia de las renieramicinas se desvela como aislada de esponjas y tunicados (James M.F. *et al.* J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 265-269; Oku N., *et al.* Journal Natural Products (2003), 66, 1136-9). En Manzanera I., *et al.* Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents (2001), 1, 257-276 se divulgan compuestos de safracina y saframincina, así como en los documentos WO 00/18233 y WO 01/87894.

15 Debido a la descripción detallada proporcionada en tales referencias y en las citas en las mismas, las caracterizaciones estructurales de tales compuestos no se dan nuevamente de manera explícita en el presente documento; cualquier experto en esta tecnología será capaz de obtener tal información directamente de las fuentes citadas en el presente documento y en fuentes relacionadas. En el presente documento, se hará referencia específicamente a por lo menos dos de tales compuestos, PM00104 y PM00121 para ilustrar las características de la presente invención.

20 PM00104 y PM00121 son alcaloides sintéticos relacionados con la jorumicina y las ranieramicinas, y también con los compuestos de safracina y saframincina. Presentan las siguientes estructuras químicas:



PM00104



PM00121.

En el documento WO 01/87894 se reivindica una composición farmacéutica que comprende PM00104 o PM00121 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

25 PM00104 ha demostrado una actividad *in vitro* significativa frente a líneas celulares tumorales sólidas y no sólidas, así como una actividad *in vivo* significativa en varias líneas celulares humanas xenotransplantadas en ratones, tales como de mama y de próstata. Los puntos de vista preliminares sobre el mecanismo de acción de PM00104 sugerían cambios del ciclo celular, inhibición de la transcripción y de las propiedades de unión al ADN. Además, actualmente se encuentran en curso estudios clínicos de fase I con PM00104. Para detalles adicionales de los datos de actividad de PM00104 Y PM00121 véase el documento WO 01/87894.

30 PM00104 Y PM00121, así como los compuestos relacionados, son entidades químicas complejas, como ponen de manifiesto sus características estructurales. Además, muestran solubilidad acuosa limitada, y su estabilidad, particularmente en las formulaciones y las formas biocompatibles, resulta difícil de predecir y lograr. Estas características desafían las destrezas técnicas habituales y las metodologías convencionales en esta tecnología, especialmente cuando se trata de la preparación de formulaciones de estos compuestos que deben ser utilizados fácilmente para fines médicos. Tales usos dependen preferentemente de formulaciones cuyas características incluyen uno o más de los siguientes: biocompatibilidad, estabilidad en condiciones ambientales, o en condiciones
35 lo más cercanas posible a las condiciones ambientales, con una vida útil lo más larga posible, y fácilmente reconstituibles para formar soluciones reconstituidas que sean tan estables en condiciones ambientales o cercanas a las ambientales, durante el mayor tiempo posible.

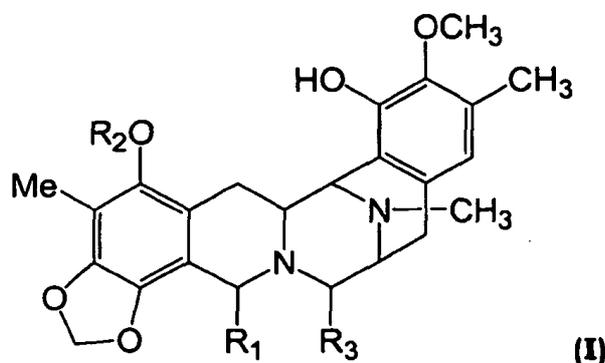
40 En vista del potencial de estos compuestos como agentes antitumorales, existe la necesidad de proporcionar una formulación que pueda resolver los problemas que las formulaciones y las metodologías de fabricación convencionales no abordan o no resuelven por completo. Estos problemas incluyen el problema de la estabilidad de estos compuestos. Las formas de realización de PM00104, PM00121 y las formulaciones de compuestos

relacionados deben presentar preferentemente propiedades de secado por congelación favorables, deben ser preferentemente susceptibles de una fácil reconstitución, y deben presentar preferentemente propiedades de dilución, tales como tras la dilución con el fluido de infusión, al tiempo que presentan muchas de las características deseables de las formulaciones para uso médico que se han mencionado en el presente documento. Como se ha indicado anteriormente, las formas de realización de estas formulaciones deben ser estables durante el almacenamiento a largo plazo. Además, la formulación y su metodología de fabricación deben satisfacer las normas de biocompatibilidad y por lo tanto deben permitir el uso eficaz de un vehículo de formulación que no sea tóxico, por lo menos en la concentración utilizada para la infusión.

Akers M.J. proporciona, en el Journal of Pharmaceutical Sciences, 91, 2002, 2283-2300, una revisión general de las interacciones fármaco-excipientes en las formulaciones parenterales. Esta referencia proporciona, entre otras, una sección acerca de sustancias de carga y lioprotectores, que incluye este tema en el contexto de la liofilización.

Se prevé que las metodologías y las formulaciones desarrolladas en el contexto de la presente invención sean aplicables a otros compuestos relacionados, además de PM00104 y PM00121.

La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un disacárido y un compuesto de fórmula general (I):



en la que R_1 está seleccionada del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ y CH_2-OR_a , en las que cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-CO-, haloalquilo-CO-, cicloalquilalquilo-CO-, haloalquilo-O-CO-, arilalquilo-CO-, arilalqueno-CO-, heteroarilo-CO-, alqueno-CO-, alquilo, alqueno y acil aminoácido, o los dos grupos R_a junto con el átomo de N de $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ forman un grupo heterocíclico; R_2 se selecciona de entre alquilo-CO-, cicloalquilo-CO- y haloalquilo-CO-; y R_3 es OH o CN; o

su sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable,

y en el que los diversos grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como $\text{R}'\text{OR}'$, $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}'$, CN, halógeno, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, en el que cada uno de los grupos R' o los grupos R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido y donde tales grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se seleccionan de entre $\text{R}'\text{OR}'$, $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}'$, CN, halógeno, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, en el que cada uno de los grupos R' o los grupos R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, $=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} no sustituido, alqueno C_2-C_{12} no sustituido, alquilo C_2-C_{12} no sustituido y arilo no sustituido.

De esta manera, la presente invención proporciona formulaciones estables de compuestos como se ha descrito anteriormente, y procedimientos para producir tales formulaciones. Es un objeto de la presente invención proporcionar una nueva formulación estable de compuestos como se ha descrito anteriormente. En concreto, se necesita una formulación con gran estabilidad durante el almacenamiento. Además, existe una especial necesidad de evitar la formación de impurezas.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un disacárido y un compuesto de fórmula general (I):

imidazolilo, indolilo y benzofuranilo. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, grupos pirrolindinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo y morfolino. El ftalimido es otro grupo heterocíclico candidato.

- 5 Los grupos acil aminoácido adecuados incluyen alanilo, arginilo, aspartilo, cistilo, glutamilo, glutaminilo, glicilo, histidilo, hidroxiprolilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, tironilo, triptófilo, tirosilo, valilo, así como otros grupos aminoácido, que pueden ser L- o D-.

- Los grupos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos o no sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como R'OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', CN, halógeno, C(=O)R', CO₂R', O(C=O)R', en los que cada uno de los grupos R' o los grupos R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, =O, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido y donde tales grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes se eligen de entre R'OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', CN, halógeno, C(=O)R', CO₂R', O(C=O)R', en el que cada uno de los grupos R' o los grupos R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, =O, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ no sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ no sustituido y arilo no sustituido.

- La expresión "derivados, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier éster, solvato hidrato, sal o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como el que se describe en el presente documento. Sin embargo, se comprenderá que las sales farmacéuticamente no aceptables también pertenecen al alcance de la invención ya que aquellas pueden resultar útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Puede llevarse a cabo la preparación de las sales, los profármacos y los derivados mediante procedimientos conocidos en la técnica.

- Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del precursor, que contiene un resto básico o ácido, mediante procedimientos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, resultan preferentes medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de las sales de adición ácidas incluyen sales de adición ácida minerales tales como, por ejemplo, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición ácida orgánicas tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluensulfonato. Ejemplos de las sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio, sodio, potasio y calcio, y sales orgánicas alcalinas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

- Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina, ya sea como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo hidratos) y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

- Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance y del espíritu de la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que son convertidos *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados podrían ocurrírseles fácilmente a los expertos en la materia, e incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo libre se convierte en un derivado de éster.

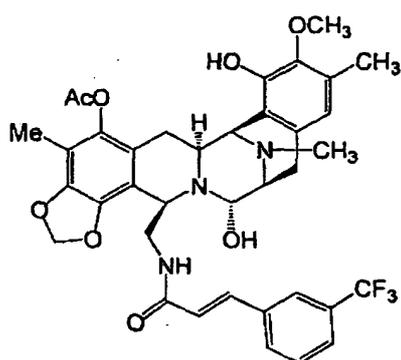
Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. También es posible la estereoisomería alrededor del doble enlace, por lo tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero E o isómero Z. Los isómeros individuales y las mezclas de isómeros pertenecen al alcance de la presente invención.

- 50 Ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los desvelados por ejemplo en los documentos WO 00/18233 y WO 01/87894.

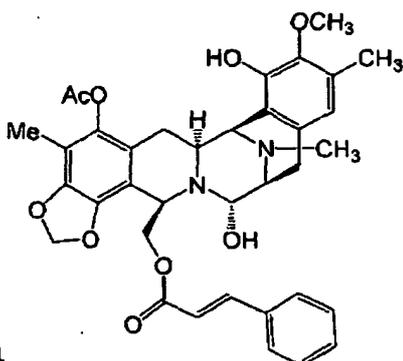
Los inventores han adoptado la mención de los grupos preferentes que figuran en esos textos, especialmente cuando se aplican a los presentes grupos R₁ y R₂, especialmente R₁.

R₃ es normalmente OH.

- 55 Los compuestos preferentes de la presente invención son los que tienen la siguiente estructura química:



PM00104



PM00121

Los compuestos de fórmula general (I), que incluyen PM00104 y PM00121, son entidades químicas complejas cuyo comportamiento en las formulaciones no es predecible en términos del comportamiento de otras sustancias químicas no relacionadas. Tal comportamiento es aún más difícil de predecir cuando se incluye como sustancia activa por lo menos un compuesto de fórmula general (I) en una formulación que debe satisfacer las normas de biocompatibilidad, que incluyen las normas médicas. Los investigadores han descubierto adicionalmente a este respecto que el uso de disacáridos como sustancias de carga puede reducir drásticamente la formación de impurezas durante el procedimiento de liofilización y el almacenamiento de las composiciones PM00104 y PM00121.

Además, el uso de disacáridos también mejora las condiciones de almacenamiento permitiendo el almacenamiento a largo plazo de la formulación liofilizada en un amplio rango de temperaturas, que incluye condiciones de refrigeración y de temperatura ambiente. El término "estable" tal como se utiliza en el presente documento en, por ejemplo, la expresión "una formulación PM00104 o PM00121 estable", se refiere a una formulación que satisface las características de estabilidad tal como se notifica en el presente documento y sus equivalentes, que no poseen las formulaciones convencionales y que no se alcanzan cuando la formulación se prepara mediante metodologías de fabricación convencionales.

Se proporcionan ejemplos de formas de realización de la presente invención mediante nuevas composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido. Ejemplos de disacáridos adecuados incluyen lactosa, trehalosa, sacarosa, y combinaciones de los mismos. Ejemplos adicionales de disacáridos que pueden utilizarse en algunas formas de realización de la presente invención incluyen por lo menos uno de entre maltosa, isomaltosa, celobiosa, isosacarosa, isotrehalosa, sorbosa, turanosa, melibiosa, gentiobiosa, y mezclas de los mismos. Actualmente es preferible la sacarosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de lactosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de trehalosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de sacarosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de maltosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de isomaltosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de celobiosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de isosacarosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de isotrehalosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de sorbosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de turanosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de melibiosa. En otras formas de realización de la invención, la composición comprende un compuesto de fórmula general (I) y un disacárido libre de gentiobiosa. De esta manera, en algunas formas de realización, la composición de la presente invención contiene menos del 2% o menos del 1% o menos del 0,5% o menos del 0,2% o menos de 0,1% en peso de por lo menos uno de entre, preferentemente cada uno de, lactosa, trehalosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, celobiosa, isosacarosa, isotrehalosa, sorbosa, turanosa, melibiosa y gentiobiosa.

Las expresiones "mezclas de los mismos" y "combinación de los mismos" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a por lo menos dos entidades que proporcionan la base antecedente para las expresiones "mezclas de los mismos" y "combinaciones de los mismos". A modo de ilustración, pero no como una limitación, la expresión "producto que comprende por lo menos uno de entre A, B, C, y mezclas de los mismos" se refiere a formas de realización del producto para las que se satisface cualquiera de entre los siguientes: A está en el producto; B está en el producto; C está en el producto; A y B están en el producto; A y C están en el producto; B y C están en el producto; y A, B y C están en el producto.

Además, se entiende que expresiones tales como "hacer reaccionar", "formar", y expresiones relacionadas, aplicadas a una entidad química en el presente documento se refieren a cualquiera de entre: (a) la entidad química propiamente dicha, y (b) la entidad química en la forma en que tal entidad está presente en el medio de reacción. De manera análoga, mencionar una entidad química o dar su fórmula en el contexto de una etapa de reacción o de operación, o mencionarla o dar su fórmula como en un medio, ya sea sólido o líquido, que incluye productos, formulaciones y combinaciones, se refiere en el presente documento a cualquiera de entre: (a) la entidad propiamente dicha, y (b) la entidad en la forma en la que tal entidad está presente en el medio. Por ejemplo, la mención de una entidad química ácida en el presente documento se refiere a cualquier forma o formas en las que tal entidad está presente en el contexto en el que se menciona. A modo de ilustración, pero no como una limitación, la mención de la entidad química "cloruro sódico" o la provisión de su fórmula química se refiere en el presente documento a la entidad NaCl como tal molécula diatómica, si tal es la forma en la que está presente el cloruro sódico en el medio pertinente; también se refiere a la recogida de especies químicas no disociadas y/o disociada si el cloruro sódico en el medio pertinente está total o parcialmente disociado, incluyendo las especies en tal medio que están solvatadas, forman parte de jaulas, están asociadas con otras especies, etc.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que figuran en el presente documento se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, se utilice el término "aproximadamente" de forma explícita o no, cada cantidad que figura en el presente documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

La sustancia o sustancias activas en el contexto de la presente invención pueden ser de origen natural, semisintético o sintético, incluyendo combinaciones de orígenes. En las formas de realización en las que la sustancia activa es un compuesto tal como PM00104 o PM00121, estos compuestos son de origen sintético o semisintético y pueden prepararse siguiendo la divulgación del documento WO 01/87894, que se incorpora en su totalidad por referencia.

La relación entre la sustancia activa y la sustancia de carga en las formas de realización de la presente invención se determina de acuerdo con la solubilidad de la sustancia de carga y, cuando la formulación se seca por congelación, también de acuerdo con la capacidad que tiene la sustancia de carga para ser desecada por congelación. Se prevé que esta relación (p/p) pueda ser aproximadamente 1:1 en algunas formas de realización, aproximadamente 1:5 en otras formas de realización, aproximadamente 1:10 en todavía otras formas de realización, mientras que otras formas de realización ilustran relaciones en el intervalo entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:1. Se prevé que otras formas de realización tengan tales relaciones en el intervalo entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 1:80, y todavía otras formas de realización tengan tales relaciones en el intervalo entre aproximadamente 1:80 y aproximadamente 1:1.500. Cuando el compuesto activo es PM00104 o PM00121, la relación (p/p), entre el ingrediente activo y la sustancia de carga es por lo general de aproximadamente 1:80 a aproximadamente 1:1.500, preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:800, más preferentemente de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 1:400, y aún más preferentemente aproximadamente 1:200.

El material liofilizado se presenta habitualmente en un vial que contiene una cantidad específica de compuesto activo. Cuando el compuesto activo es PM00104, las cantidades activas se ilustran mediante 2,5 mg/vial. Cuando el compuesto activo es PM00121, las cantidades activas se ilustran mediante 1 mg/vial.

La presente invención no se ve limitada por las formas o diseños específicos del recipiente, siempre que el recipiente sea aceptable para su uso previsto y por lo tanto, las normas. Las formas de realización de la presente invención se proporcionan con una formulación contenida en viales.

Las formulaciones liofilizadas de la presente invención pueden estar reconstituidas y diluidas para proporcionar una composición de la presente invención en forma de una solución lista para su inyección intravenosa. Las cantidades reales de fluido reconstituyente no son características limitativas de las formas de realización de la presente invención. A modo de ilustración, pero no como limitación, las formas de realización de las formulaciones liofilizadas de acuerdo con la presente invención se reconstituyen con un volumen de agua. La mayoría de tales volúmenes no exceden aproximadamente 20 ml, estando los volúmenes preferentes en el intervalo entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 15 ml, más preferentemente en el intervalo entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 10 ml, y aún más preferentemente en el intervalo entre aproximadamente 3 ml y aproximadamente 8 ml, y aún más preferentemente aproximadamente 5 ml. Cuando la sustancia activa se incorpora como PM00104, la solución reconstituida en tales formas de realización contiene una concentración de PM00104 de hasta 5 mg/ml, con concentraciones de aproximadamente 2,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, y siendo preferente aproximadamente 0,5 mg/ml.

Las formas de realización reconstituidas de la presente invención pueden diluirse adicionalmente si así se desea, no siendo esta dilución adicional una limitación de la presente invención. Esta dilución adicional se lleva a cabo preferentemente con un sistema acuoso que es habitualmente de cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%. La solución reconstituida se diluirá dependiendo de la concentración en la solución reconstituida y la concentración

deseada en la solución diluida.

Las formas de realización de las formulaciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento de una variedad de cánceres. Se entiende que "tratamiento" en este contexto se refiere a una acción que conduce a una mejora del estado o de los estados cancerosos. Además, las formas de realización de las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse en los experimentos con tejidos de laboratorio, que incluyen pero no se limitan a experimentos clínicos, experimentos analíticos, y ensayos en modelos.

Las formas de realización de la presente invención que comprenden compuestos de fórmula (I) se administran preferentemente por infusión. La etapa de infusión se repite por lo general sobre una base cíclica, que puede repetirse según resulte apropiado durante por ejemplo 1 a 20 ciclos. El ciclo incluye una fase de infusión de una formulación de un compuesto de fórmula (I), y habitualmente también una fase de no infusión de la sustancia activa. Por lo general, el ciclo se hace funcionar por semanas, y de esta manera el ciclo comprende normalmente una o más semanas de una fase de infusión de sustancia activa, y una o más semanas para completar el ciclo. Los inventores prefieren que se utilicen tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferentemente de 1 a 12 horas, siendo más preferente de 1 a 6 horas. Son especialmente deseables los tiempos de infusión cortos que permiten llevar a cabo el tratamiento sin pasar la noche en el hospital. Sin embargo, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga si resulta necesario.

Las formas de realización de las formulaciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) pueden hacerse secando por congelación una composición de la presente invención en forma de una solución a granel que incluye un compuesto de fórmula (I) y un disacárido. Habitualmente la solución a granel se tamponará, por ejemplo a un pH de aproximadamente 4. Agentes tampón adecuados incluyen tampón fosfato, tampón citrato, tampón fosfato/citrato (una mezcla de tampón fosfato y tampón citrato), tampón lactato, tampón ascorbato, tampón tartárico/citrato, tampón bicarbonato/ácido clorhídrico, tampón acetato, tampón succinato y tampón glicina/ácido clorhídrico. Pueden utilizarse mezclas de tampones. Los tampones biocompatibles que permiten el control del pH a un valor deseado proporcionan formas de realización adicionales de la presente invención.

Pueden incluirse otros componentes en la solución a granel, por ejemplo agentes tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitán (también conocido como polisorbato) o estearato de polioxil 40. Otros posibles agentes tensioactivos incluyen fosfolípidos, tales como una lecitina; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, tales como un tensioactivo Pluronic, ésteres de polioxietileno del ácido 12-hidroxiesterárico, tales como un tensioactivo Solutol; etoxilatos de colesterol, tales como diacilglicerol, dialquilglicerol; sales biliares, tales como colato sódico, desoxicolato sódico; ésteres de sacarosa, tales como monolaurato de sacarosa, monooleato de sacarosa; polivinilpirrolidona (PVP), o alcohol polivinílico (PVA).

La formulación se suministra normalmente como un vial que contiene el producto liofilizado. Esta forma de suministro, sin embargo, no es una limitación de la presente invención. Para proporcionar un vial que contiene el producto liofilizado, se añade la solución a granel a un vial y se seca por congelación.

El secado por congelación se lleva a cabo en algunas formas de realización de la presente invención utilizando tiempos de desecación secundaria reducidos. Un protocolo preferente implica enfriar hasta una temperatura de aproximadamente -40°C a aproximadamente -50°C, la desecación primaria de 80 a 85 μ bar durante 25 a 50 horas, y la desecación secundaria a una presión menor y por encima de 0°C durante 3 a 20 horas.

Las formas de realización de la presente invención comprenden la liofilización enfriando el producto por debajo de -40°C. La desecación primaria se realiza a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente -27°C y una presión de aproximadamente 85 μ bar durante aproximadamente 35 a 46 horas. La desecación secundaria se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 30 a 45 horas.

Las formas de realización de las formulaciones de la presente invención resultan adecuadas para el almacenamiento a temperaturas significativamente mayores que las temperaturas de almacenamiento de las formulaciones convencionales. Ejemplos de temperaturas de almacenamiento para las formulaciones de acuerdo con la presente invención son de alrededor de +5°C. Estas temperaturas son fácilmente proporcionadas por los refrigeradores comunes.

50 Dibujo de la invención

Figura 1. Evolución comparativa del porcentaje de pureza de PM00104 de dos formulaciones de PM00104, una que comprende sacarosa y la otra manitol, almacenadas a 40°C/70% de HR durante 3 meses.

Ejemplos

Ejemplo 1

55 Este ejemplo desvela un estudio comparativo de estabilidad de dos formulaciones PM00104, una que utiliza manitol

ES 2 383 967 T3

como sustancia de carga, y la otra que utiliza sacarosa, que es un disacárido y que ilustra la presente invención.

La composición de la solución a granel para cada una de las formulaciones fue como sigue (Tabla I):

Tabla I

Componente	Formulación con Manitol	Formulación con Sacarosa
PM00104	0,1 mg/ml	0,1 mg/ml
Manitol	5%	-
D-(+)-Sacarosa	-	100 mg/ml
Dihidrogenofosfato de potasio	6,8 mg/ml	6,8 mg/ml
Ácido fosfórico	c.s.p. a pH 4	c.s.p. a pH 4
Agua para inyección	-	c.s.p. hasta 1 ml

- 5 Se prepararon las soluciones a granel y se secaron por congelación mediante un procedimiento estandarizado.

Formulación con manitol

Se preparó un volumen de 50 ml de formulación con manitol:

Se añadieron 40 ml de una solución de dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M (pH 4) a 5,493 mg de PM00104, y se mantuvo la mezcla en agitación durante 1 hora.

- 10 A continuación, se añadieron 2,5 g de manitol, lavando la placa con 5 ml de una solución de tampón fosfato (pH 4). Se agitó la mezcla durante una hora más. A continuación, se ajustó el pH de la solución a pH 4 con ácido fosfórico 1N y se llevó la solución hasta un peso final de 52 g con tampón fosfato 0,05 M (pH 4).

Se filtró la solución a través de un filtro de PVDF y se envasó la solución filtrada en viales de vidrio de 10 ml en una cantidad de 2 ml/vial, y se liofilizaron los viales de acuerdo con el siguiente procedimiento (Tabla II):

- 15

Tabla II

Ciclo	Etapa	Presión	T de referencia (°C)	Pendiente (min)	Tiempo de retención
Carga	T ^a de los estantes		5°C		
Congelación	Congelación 1		-45°C	0,5°C/min	2h 10min
	Congelación 2		-45°C		4h
Vacío	Vacío en la cámara	0,5 mb			
Sublimación	1 ^a desecación	0,150 mb	-23°C	0,5°C/min	2h 30min
	1 ^a desecación	0,150 mb	-23°C		30 h
2 ^a desecación	2 ^a desecación		20°C	0,25°C/min	3h 30min
	2 ^a desecación		20°C		6h
	2 ^a desecación		20°C		30 min
	2 ^a desecación		20°C		40 h

Después del secado por congelación, se sellaron los viales y se transfirieron a un área refrigerada (-20°C).

Formulación con sacarosa

Se preparó un volumen de 300 ml de formulación con sacarosa:

- 5 se añadieron 32,615 mg de PM00104 a 100 ml de una solución de dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M (pH 4), lavando la placa con 110 ml adicionales de la solución de dihidrogenofosfato de potasio 0,05 M (pH 4). A continuación, se mantuvo la mezcla en agitación durante 1 hora.
se añadieron 30 g de sacarosa, lavando la placa con 30 ml de solución de tampón fosfato (pH 4). Se mantuvo la mezcla en agitación durante una hora más.

A continuación, se ajustó el pH de la solución a pH 4 con ácido fosfórico 1M y se llevó la solución hasta un peso final de 300 g con agua para inyección.

- 10 Se filtró la solución a través de un filtro Millipore-OptiScale y se envasó la solución filtrada en viales de vidrio de 10 ml en una cantidad de 2 ml/vial, y se liofilizaron los viales.

Se llevó a cabo el ensayo de estabilidad a una temperatura de 5°C, 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR en el caso de la formulación con sacarosa y 40°C/75% de HR en el caso de la formulación con manitol.

- 15 La Tabla III y la figura 1 muestran la evolución cromatográfica de la pureza de PM00104 de las formulaciones bajo estudio:

Tabla III

	Pureza de PM00104 (%)			
	5°C	25°C/60% de HR	40°C/75% de HR	
	Formulación con Sacarosa	Formulación con Sacarosa	Formulación con Sacarosa	Formulación con Manitol
t=0	96,70%	96,70%	96,70%	96,89%
t=15 días	96,85%	96,44%	96,50%	91,79%
t=1 mes	96,74%	96,71%	96,36%	90,79%
t=2 meses	97,23%	97,10%	97,24%	85,26%

- 20 Los datos de la Tabla III y la figura 1 muestran que la formulación que contiene sacarosa presenta una estabilidad mejorada a 40°C y 75% de HR con una disminución de la pureza insignificante. Esta disminución es significativamente menor que la disminución observada con la formulación con manitol.

Ejemplo 2

Se preparó una formulación de PM00121 que comprende sacarosa como sustancia de carga y se evaluó su estabilidad a una temperatura de 5°C, 25°C/60% de H R y 40°C/75% de HR.

Para cada vial la composición de la solución a granel fue como sigue (Tabla IV):

25

Tabla IV

Componente	mg/vial
PM00121	1 mg
Sacarosa	200 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	13,6 mg
Polisorbato 80	0,2 mg
Ácido fosfórico	c.s.p. a pH 4
Agua para inyección	c.s.p. hasta 2 ml

Se preparó la formulación de PM00121 como sigue:

Se añadieron 100 ml de una solución de polisorbato 80 al 0,1% (pH 2,5) a 161,05 mg de PM00121, y posteriormente también se añadieron 110 ml adicionales de solución de polisorbato 80 al 0,1% (pH 2,5). Se mantuvo la mezcla en agitación durante 1 hora.

5 A continuación, se añadieron 2,04 g de dihidrogenofosfato de potasio, lavando la placa con 15 ml de solución de polisorbato 80 al 0,1% (pH 2,5).

A continuación, se pesaron 30 g de sacarosa y se añadieron a la solución, lavando la placa con 15 ml de solución de polisorbato 80 al 0,1% (pH 2,5). A continuación, se mantuvo la mezcla en agitación durante más de 1 hora.

10 A continuación, se ajustó el pH de la solución a pH 4 con ácido fosfórico 1M y se llevó la solución hasta un peso final de 300 g con agua para inyección.

Se filtró la solución con un filtro Millipore-OptiScale. Se envasó la solución filtrada en viales de vidrio de 10 ml en una cantidad de 2 ml/vial, y se mantuvieron a -20°C hasta el procedimiento de liofilización.

Se realizó el procedimiento de liofilización de acuerdo con la siguiente Tabla V:

Tabla V

Tiempo de congelación a -45°C	150 min
Desecación primaria a 1,53 kPa y -20°C	2.300 min
Desecación secundaria a 9,98 kPa y 25°C	600 min

15

Después del secado por congelación, se sellaron los viales y se transfirieron a un área refrigerada (-20°C).

Se realizó el ensayo de estabilidad a una temperatura de 5°C, 25°C/60% de HR y 40°C/75% de HR.

La Tabla VI desvela la pureza cromatográfica de PM00121 de la formulación bajo estudio:

Tabla VI

	Pureza de PM00121 (%)		
	5°C	25°C/60% de HR	40°C/75% de HR
t=0	96,92%	96,92%	96,92%
t=15 días	97,83%	97,63%	97,38%
t=1 mes	97,96%	97,85%	97,46%
t=2 meses	97,98%	97,12%	95,71%

20 Se observó que la formulación que comprendía el disacárido era estable a 5°C y 25°C/60% de HR.

Ejemplo 3

Se prepararon dos formulaciones de PM00104, 104-FA y 104-FB, que comprendían sacarosa como sustancia de carga y se evaluó su estabilidad a una temperatura de -20°C, 5°C, 25°C/60% de HR y 45°C/75% de HR.

Para cada formulación la composición de la solución a granel para cada vial fue como sigue (Tabla VII):

25

Tabla VII

Componente	mg/vial
PM00104	2,5 mg
D-(+)-Sacarosa	500 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	34 mg
Ácido fosfórico	c.s.p. a pH 4
Agua para inyección	c.s.p. hasta 5 ml

ES 2 383 967 T3

Se prepararon las soluciones a granel y se secaron por congelación utilizando los siguientes protocolos concretos:

Formulación de 104-FA

Se prepararon 1,750 l de solución a granel como sigue:

5 Se añadieron 153,125 ml de ácido fosfórico 0,05 N a 905,61 mg de PM00104. Se agitó la mezcla durante 15 minutos.

A continuación, se añadieron 1.400 ml de agua para inyección, seguido de la adición de 11,9 g de dihidrogenofosfato de potasio y 175 g de sacarosa. Se mantuvo la mezcla nuevamente en agitación durante 1 hora y 15 minutos.

10 No fue necesario ajustar el pH de la solución a $3,8 \leq \text{pH} \leq 4$, ya que su valor de pH fue 3,91. Se llevó la solución hasta un peso final de 1.820 g con agua para inyección.

A continuación, se filtró la solución a través de un filtro Millipack®-20 de 0,22 μm y se envasó la solución filtrada en viales de 25 ml en una cantidad de 5,4 ml de solución a granel/vial y se mantuvieron a -20°C hasta el procedimiento de liofilización.

El procedimiento de liofilización se realizó de acuerdo a la siguiente Tabla VIII:

15

Tabla VIII

Ciclo	Etapa	Presión	T de referencia (°C)	Pendiente (min)	Tiempo de retención
Carga	Tª de los estantes		5°C		10 min
Congelación	Congelación 1		-50°C	0,5°C/min	1h 50min
	Congelación 2		-50°C		3h
Vacío	Vacío en la cámara	0,5 mb			
Sublimación	1ª desecación	0,080 mb	-27°C	0,5°C/min	45min
	1ª desecación	0,080 mb	-27°C		45 h
2ª desecación	2ª desecación		25°C	0,25°C/min	3h 30min
	2ª desecación		25°C		40h
	Tapado		25°C		

Se sellaron los viales y se transfirieron a un área refrigerada (-20°C).

Formulación de 104-FB

20 Se añadieron 2,271 g de PM00104 a 100 ml de ácido fosfórico 0,05 N, lavando la placa con 265 ml de ácido fosfórico 0,05 N. Se agitó la mezcla durante 15 minutos. A continuación se añadieron 3.360 ml de agua para inyección, seguido de la adición de 28,56 g de dihidrogenofosfato de potasio. Se agitó la mezcla durante 3 minutos y se añadieron 420 g de sacarosa. Se mantuvo la mezcla nuevamente en agitación durante 1 hora y 15 minutos.

No fue necesario ajustar el pH de la solución a $3,8 \leq \text{pH} \leq 4$, ya que su valor de pH fue 3,84. Se llevó la solución hasta un peso final de 4.369 g con agua para inyección.

25 A continuación, se filtró la solución a través de un filtro de 0,22 μm y se envasó la solución filtrada en viales de 25 ml en una cantidad de 5 ml de solución a granel/vial y se mantuvieron a -20°C hasta el procedimiento de liofilización.

Se realizó el procedimiento de liofilización de acuerdo con la siguiente Tabla IX:

Tabla IX

Ciclo	Etapa	Presión	T de referencia (°C)	Pendiente (min)	Tiempo de retención
Carga	Tª de los estantes		-5°C		80 min
Congelación	Congelación 1		-40°C	0,5°C/min	1h 50min
	Congelación 2		-40°C		3h
Vacío	Vacío en la cámara	0,4 mb			
Sublimación	1ª desecación	0,085 mb	-27°C	0,5°C/min	45min
	1ª desecación	0,085 mb	-27°C		35 h
2ª desecación	2ª desecación		25°C	0,25°C/min	3h 30min
	2ª desecación		25°C		30h
	Tapado		25°C		

Después del secado por congelación, se sellaron los viales y se transfirieron a un área refrigerada (-20°C).

- 5 Se realizó la prueba de estabilidad con las dos formulaciones a una temperatura de -20°C±5°C, 5°C±3°C, 25°C±2°C/60% de HR±5% de HR y 40°C±2°C/75% de HR±5% de HR.

La Tabla X muestra la evolución cromatográfica de la pureza de PM00104 de la formulación 104-FA durante el almacenamiento a -20°C, 5°C, 25°C/60% de HR y 40°C/ 70% de HR.

Tabla X

	Pureza de PM00104 (%)			
	-20°C	5°C	25°C/60% de HR	40°C/75% de HR
t=0	98,24%	98,24%	98,24%	98,24%
t=1 mes	-	-	-	98,13%
t=2 meses	-	-	98,26%	98,16%
t=3 meses	-	97,97%	98,11%	97,98%
t=6 meses	98,13%	98,09%	98,09%	-
t=9 meses	-	98,07%	-	-
t=12 meses	98,02%	97,99%	-	-

- 10 La Tabla XI muestra la evolución cromatográfica de la pureza de PM00104 de la formulación 104-FB durante el almacenamiento a -20°C, 5°C, 25°C/60% de HR y 40°C/ 70% de HR.

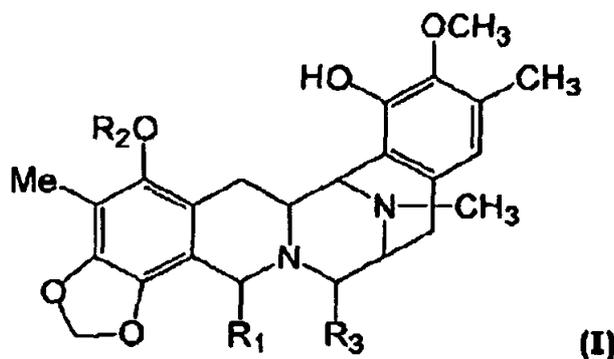
Tabla XI

	Pureza de PM00104 (%)			
	-20°C	5°C	25°C/60% de HR	40°C/75% de HR
t=0	98,54%	98,54%	98,54%	98,54%
t=1 mes	-	-	-	98,20%
t=2 meses	-	-	-	98,01%
t=3 meses	-	98,44%	98,37%	97,78%
t=6 meses	98,37%	98,33%	98,25%	96,78%
t=9 meses	-	98,19%	98,15%	-
t=12 meses	97,91%	97,91%	97,55%	-
t=18 meses	98,22%	98,15%	98,12%	-
t=24 meses	98,32%	98,29%	97,77%	-

5 Los datos de las Tablas X y XI muestran que la evolución de la pureza de las formulaciones almacenadas a 5°C y 25°C/60% de HR es comparable a la de la formulación almacenada a -20°C. Por lo tanto no se encontró una degradación importante a 5°C y 25°C/60% de HR lo que demuestra que las formulaciones que comprenden un disacárido pueden almacenarse por lo menos a +5°C durante un largo período de tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un disacárido y un compuesto de fórmula general (I):



- 5 en la que R_1 está seleccionado del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ y $-\text{CH}_2-\text{OR}_a$, en las que cada R_a está seleccionada independientemente del grupo que consiste en H, alquilo-CO-, -haloalquilo-CO-, cicloalquilalquilo-CO-, haloalquilo-O-CO-, arilalquilo-CO-, arilalqueno-CO-, -heteroarilo-CO-, alqueno-CO-, alquilo, alqueno y acil aminoácido, o los dos grupos R_a , junto con el átomo de N del $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_a)_2$ forman un grupo heterocíclico;
- 10 R_2 está seleccionado de entre alquilo-CO-, -cicloalquilo-CO- y haloalquilo-CO-; y R_3 es OH o CN; o su sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable,
- 15 y en la que los diversos grupos pueden estar sustituidos o no sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como $\text{R}'\text{OR}'$, =O, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, =N-R', NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN, halógeno, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, en la que cada uno de los grupos R' o los grupos R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, =O, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido y donde tales grupos están a su vez sustituidos, los sustituyentes se eligen de entre $\text{R}'\text{OR}'$, =O, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{N}(\text{R}')_2$, =N-R', NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, CN, halógeno, $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, $\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'$, en las que los grupos R' o cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO_2 , NH_2 , SH, CN, halógeno, -O, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})$ alquilo, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} no sustituido, alqueno C_2-C_{12} no sustituido, alquilo C_2-C_{12} no sustituido y arilo no sustituido.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto se selecciona de entre PM00104 y PM00121.
- 25 3. Una composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho disacárido se selecciona del grupo que consiste en lactosa, trehalosa, sacarosa, y mezclas de las mismas.
4. Una composición según la reivindicación 3, en la que dicho disacárido es sacarosa.
5. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación (p/p) entre el compuesto y el disacárido es de 1:80 a 1:1.500.
- 30 6. Una composición según la reivindicación 5, en la que la relación (p/p) entre el compuesto y el disacárido es de 1:100 a 1:400.
7. Una composición según la reivindicación 6, en la que la relación (p/p) entre el compuesto y el disacárido es aproximadamente 1:200.
- 35 8. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente tampón.
9. Una composición según la reivindicación 8, en la que dicho agente tampón es un tampón fosfato.
10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un agente tensioactivo.
- 40 11. Una composición según la reivindicación 10, en la que el agente tensioactivo es un monooleato de polioxietilensorbitán.
12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está en forma de una formulación liofilizada.

13. Una composición según la reivindicación 12, en la que la formulación liofilizada está en un vial e incluye una cantidad de PM00104 o PM00121.
14. Una composición según la reivindicación 13, en la que dicha cantidad de PM00104 es aproximadamente 2,5 mg.
- 5 15. Una composición según la reivindicación 14, en la que dicho vial contiene una formulación que comprende: aproximadamente 2,5 mg de PM00104, aproximadamente 500 mg de sacarosa, y aproximadamente 34 mg de fosfato, en la que dichos 34 mg de fosfato se calculan como dihidrogenofosfato de potasio.
- 10 16. Un procedimiento para producir un vial que contiene una formulación liofilizada de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende secar por congelación una solución a granel que comprende el compuesto y un disacárido.
17. Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que el compuesto es PM00104.
18. Un procedimiento para reducir la formación de impurezas en una formulación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende secar por congelación una solución a granel que comprende el compuesto y un disacárido.
- 15 19. Un procedimiento según la reivindicación 18, en el que el compuesto es PM00104.
20. Un procedimiento para preparar una solución para infusión intravenosa, que comprende: proporcionar un vial que comprende un compuesto liofilizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y un disacárido, añadiendo agua para formar una solución reconstituida, y diluyendo dicha solución reconstituida con un sistema acuoso.
21. Un procedimiento según la reivindicación 20, en el que el compuesto es PM00104.
- 20 22. El uso de una solución preparada según la reivindicación 20 ó 21 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en el que la solución se administra por infusión intravenosa.
23. Una solución preparada según la reivindicación 20 ó 21 para su uso en el tratamiento del cáncer, en la que la solución se administra por infusión intravenosa.

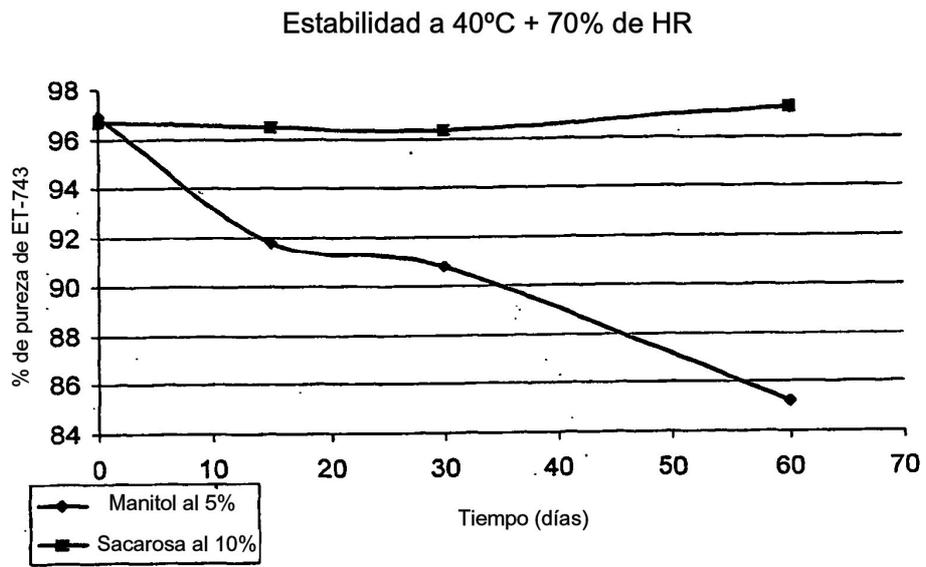


Figura 1