

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 672**

51 Int. Cl.:

**A01N 41/10** (2006.01)

**A61K 31/10** (2006.01)

**A61P 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2011 E 11760239 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2552199**

54 Título: **Formulación acuosa estable mejorada de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona**

30 Prioridad:

**26.03.2010 US 318100 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**25.09.2015**

73 Titular/es:

**ONCONOVA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
375 Pheasant Run  
Newtown, PA 18940, US**

72 Inventor/es:

**MANIAR, MANOJ**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 546 672 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).

**Formulación acuosa estable mejorada de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La invención se refiere a formulaciones estables en disolución para la administración farmacológica eficaz del agente citoprotector arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

**10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Aunque los trajes anti-radiaciones u otro equipo protector pueden ser eficaces en reducir la exposición a la radiación, tal equipo es caro, difícil de manejar y generalmente no está disponible para el público. Además, el equipo radioprotector no protegerá el tejido normal adyacente a un tumor de la exposición a la radiación perdida durante la radioterapia. Los radioprotectores farmacéuticos ofrecen una alternativa rentable, eficaz y fácilmente disponible al equipo radioprotector. Sin embargo, intentos previos en la radioprotección de células normales con composiciones farmacéuticas no han sido completamente satisfactorios. Por ejemplo, las citocinas dirigidas a movilizar las células progenitoras de la sangre periférica confieren un efecto mieloprotector cuando se administran antes de la radiación (Neta et al., Semin. Radiat. Oncol. 6:306-320, 1996), pero no confieren protección sistémica. Otros radioprotectores químicos administrados solos o en combinación con modificadores de la respuesta biológica han mostrado menores efectos protectores en ratones, pero la aplicación de estos compuestos a mamíferos grandes fue menos satisfactoria, y se cuestionó si la radioprotección química fue de algún valor (Maisin, J. R., Bacq y Alexander Award Lecture. "Chemical radioprotection: past, present, and future prospects", Int J. Radiat Biol. 73:443-50, 1998). Los sensibilizadores de la radiación farmacéuticos, que son conocidos por potenciar preferencialmente los efectos de la radiación en tejidos cancerosos, son claramente poco aptos para la protección sistémica general de tejidos normales de la exposición a radiación ionizante.

Los principales efectos biológicos de la exposición a la radiación son la destrucción de células de la médula ósea, daño gastrointestinal (GI), neumonitis pulmonar y daño al sistema nervioso central (SNC). Los efectos a largo plazo de la exposición a la radiación incluyen un aumento en las tasas de cáncer. Se ha estimado que la exposición de 100 rems (roentgen equivalentes en el hombre: una medición usada para cuantificar la cantidad de radiación que produciría efectos biológicos perjudiciales) produciría síntomas de SIA. Los niveles de exposición por encima de 300 rems producirían la muerte de aproximadamente el 50 % de la población expuesta.

Las arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, en particular las bencilrestirilsulfonas, proporcionan protección sistémica significativa y selectiva de células normales del daño inducido por la radiación en animales. Cuando se usan en técnicas de radioterapia, estos compuestos también presentan toxicidad independiente para las células cancerosas. Estas arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, en particular las bencilrestirilsulfonas, se describen en las patentes de EE.UU. n° 6.656.973 y 6.667.346. Aunque estos compuestos son estables en estado sólido, sus formulaciones acuosas para administración parenteral son sensibles al pH y plantean trabas exigentes para vencer la estabilidad física. El factor causal más probable puede atribuirse al doble enlace conjugado de estirilsulfona reactivo, que tiene tendencia a adición de Michael por nucleófilos y eventual caída del producto de adición conjugado.

La patente de EE.UU. n° 6.656.973 describe efectos farmacológicos *in vitro* de la solubilización en DMSO de una bencilrestirilsulfona (por ejemplo ON 01210.NA), pero fracasa en desvelar una composición que comprenda la formulación de ON 01210.NA y, específicamente, una formulación estable en almacén que sea adecuada para administración a seres humanos.

La solicitud PCT WO 2007/016201 describe composiciones en disolución farmacéuticas para administración parenteral para reducir los efectos tóxicos de radiación ionizante en un sujeto, que comprenden una cantidad eficaz de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en a) un polímero soluble en agua en una cantidad entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, b) al menos una ciclodextrina químicamente modificada en una cantidad entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 60 % en peso/volumen, y c) DMA en una cantidad entre el 10 % y aproximadamente el 50 % en peso/volumen.

La solicitud de patente de EE.UU. 20090247624, y la solicitud PCT correspondiente WO 2008/105808, se refieren a disoluciones acuosas, que comprenden entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada (por ejemplo, el compuesto ON 01210.Na (sal de sodio de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona, un co-disolvente en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen (por ejemplo, aproximadamente el 50 % de PEG 400), en las que la composición se tampona y existe dentro del intervalo de aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 10 (por ejemplo, Tris-EDTA 0,2 M, pH aproximadamente 8,5).

Las formulaciones en disolución anteriormente mencionadas han presentado una estabilidad en almacén inferior a la óptima y carecen de un grado preferido de solubilidad y/o estabilidad. Estas formulaciones se desarrollaron

progresivamente como resultado de tratar los aspectos más exigentes en el campo del desarrollo de formulaciones y de fármacos, concretamente, parámetros de solubilidad y estabilidad que definieron la viabilidad a largo plazo de estas formulaciones. Parece ser un equilibrio delicado entre pH, solubilidad y estabilidad del resto activo en medio acuoso, en el que lograr tal equilibrio y desarrollo de una formulación acuosa estable en almacén ha presentado un reto formidable. Por tanto, una formulación en disolución eficaz estable en almacén que prevenga la rotura de la entidad terapéuticamente activa y mantenga el fármaco en la disolución al pH deseado fue el esfuerzo más deseado y significativo dirigido hacia este objetivo.

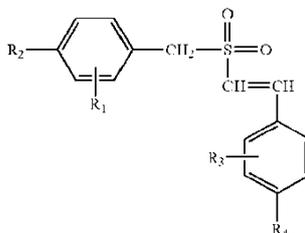
Por tanto, lo que se necesita es una formulación en disolución eficaz estable en almacén de arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas radioprotectoras que prevenga la rotura de la entidad terapéuticamente activa y mantenga el fármaco en la disolución al pH deseado. La presente invención resuelve estas y otras necesidades a largo plazo proporcionando una formulación en disolución mejorada de arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas radioprotectoras que tienen estabilidad física y química mejorada y estabilidad en almacén potenciada.

## RESUMEN DE LA INVENCION

En una realización, la divulgación de la presente invención elimina y condiciona específicamente cualquier formulación anterior de arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que se formularon en ausencia de un derivado de vitamina E soluble en agua que incluye, a modo de ejemplo y no limitación, vitamina E TPGS (d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato), succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox) y monoglucósido de tocoferol (TMG).

En un aspecto, la invención desvela una composición en disolución farmacéutica acuosa que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende un polímero soluble en agua que incluye, a modo de ejemplo y no limitación, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol, alcohol isopropílico, o una combinación de los mismos, en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua que incluye, a modo de ejemplo y no limitación, vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), monoglucósido de tocoferol (TMG), o una combinación de los mismos, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5.

En una realización, el agente estabilizante es la vitamina E TPGS y el compuesto radioprotector tiene la fórmula:



en la que  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno,  $R_2$  es halógeno y  $R_4$  es carboxi y la configuración estérica alrededor del doble enlace es E.

En otra realización, el compuesto radioprotector es (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona.

En otra realización más, el compuesto radioprotector es la sal de sodio de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona (ON 01210.Na).

En una realización, la composición comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); al menos un tampón seleccionado del grupo que consiste en Tris-EDTA, citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, lisina-HCl; arginina-HCl; un co-disolvente dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS está en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 % en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 9.

En otra realización, el tampón Tris-EDTA está compuesto por Tris dentro del intervalo de EDTA aproximadamente 0,005 M a aproximadamente 0,5 M y está dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005 M a aproximadamente 0,05M; PEG está dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS está en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7.

5 En otra realización más, el tampón Tris-EDTA está compuesto por Tris dentro del intervalo de EDTA aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,3 M y dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,03 M; PEG 400 está dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS está en una cantidad entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 5 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7.

10 En otra realización, la composición comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); Tris-EDTA está compuesto por Tris dentro del intervalo de aproximadamente 0,15 M a aproximadamente 0,25 M y EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,015 M a aproximadamente 0,025 M; PEG 400 está dentro del intervalo de aproximadamente el 45 % en peso/volumen a aproximadamente el 55 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS en una cantidad entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 2,5 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 8,6, y el compuesto es sustancialmente estable en la composición a aproximadamente 40 °C durante al menos aproximadamente 90 días.

15 En otra realización más, la composición comprende aproximadamente 25 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); tampón Tris-EDTA aproximadamente 0,2 M compuesto de Tris de aproximadamente 0,2 M y EDTA de aproximadamente 0,02 M; aproximadamente el 50 % en peso/volumen de PEG 400; y aproximadamente el 1 % de vitamina E TPGS, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 8,6, y el compuesto es sustancialmente estable en la composición a aproximadamente 40 °C durante al menos aproximadamente 90 días.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición en disolución acuosa que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende un polímero soluble en agua que incluye polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol, alcohol isopropílico, o una combinación de los mismos, en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que consiste en un derivado de vitamina E soluble en agua que incluye vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), monoglucósido de tocoferol (TMG), o una combinación de los mismos, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5 para su uso en un método para prevenir, reducir o eliminar los efectos de radiación ionizante en un sujeto que ha sufrido o está en riesgo de sufrir exposición a radiación ionizante, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de dicha composición. En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para prevenir, reducir o eliminar los efectos de radiación ionizante en un sujeto que ha sufrido o está en riesgo de sufrir exposición a radiación ionizante.

25 En una realización, la disolución es para administración antes de, concomitante con y/o después de la exposición a radiación ionizante.

30 En otra realización, la radiación comprende radiación ionizante clínica o no clínica que puede anticiparse, planearse o ser involuntaria. La radiación ionizante clínica incluye, a modo de ejemplo y no limitación, radiación usada en la práctica clínica en sistemas de diagnóstico y ensayo, radiación usada para la prevención, tratamiento o mejora de síntomas de enfermedad o trastorno tal como cáncer (por ejemplo, radioterapia), entre otros. La radiación ionizante no clínica incluye, a modo de ejemplo y no limitación, radiación ambiental y atmosférica tanto natural como artificial, radiación producida por armas nucleares, ataque terrorista, guerra, etc.

35 En otro aspecto más, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos con uno o más de los componentes de las composiciones farmacéuticas de la invención, mezclados juntos en uno o más viales o pre-mezclados en viales separados, que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende un polímero soluble en agua tal como, a modo de ejemplo y no limitación, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico, en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua tal como, a modo de ejemplo y no limitación, vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox) y monoglucósido de tocoferol (TMG), en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, e instrucciones para el uso del producto farmacéutico para administración humana.

40 En otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración para reducir efectos tóxicos de radiación ionizante en un sujeto, que comprenden una cantidad eficaz de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora, y al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en a) un polímero/co-disolvente soluble en agua en una cantidad entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 90 % en

peso/volumen, b) y un agente potenciador de la estabilidad del fármaco en una cantidad entre el 0,1 y el 10 % en peso/volumen, en la que las composiciones se tamponan y existen dentro del intervalo de aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 10.

- 5 Otras realizaciones preferidas de la invención serán evidentes para un experto habitual en la materia en vista de lo que se conoce en la técnica, en vista de los siguientes dibujos y descripción de la invención, y en vista de las reivindicaciones.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 10 La FIG. 1 muestra la estructura de la sal de sodio de 4-clorobencil-4-carboxiestirilsulfona (ON 01210.Na).  
La FIG. 2 muestra perfiles de solubilidad a pH de ON 01210.Na a temperatura ambiente.  
La FIG. 3 muestra los perfiles de estabilidad de la formulación de ON 01210.Na sin TPGS a temperatura ambiente (25 °C) y 60 % de humedad relativa a T=0 y 3 meses y a 40 °C y 75 % de humedad relativa a T=3 meses.  
15 La FIG. 4 muestra los perfiles de estabilidad de la formulación de ON 01210.Na con TPGS a temperatura ambiente. (25 °C) y 60 % de humedad relativa a T=0 y 3 meses y a 40 °C y 75 % de humedad relativa a T= 3 meses.  
La FIG. 5 muestra el efecto radioprotector de la formulación de ON 01210.Na con TPGS cuando se administra tanto subcutáneamente como por vía oral a ratones antes de la exposición de ratones a dosis letales de radiación.  
20 La FIG. 6 muestra el efecto de radiomitigación de la formulación de ON 01210.Na con TPGS cuando se administra tanto subcutáneamente como por vía oral a ratones después de la exposición de ratones a dosis letales de radiación.

- 25

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Definiciones:

- 35 Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" se refiere a valores numéricos que están dentro del intervalo del 10 % por encima o del 10 % por debajo del valor numérico establecido.

- 40 Como se usa en el presente documento, un intervalo numérico incluye todas sus cantidades en números enteros. Está previsto en el presente documento que por la citación de cualquier intervalo especificado, los intervalos citados también incluyan todas aquellas cantidades en números enteros específicas entre el intervalo citado. Por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente el 75 % y el 100 %, incluye valores numéricos del 76 % al 99 %, 77 % al 98 %, etc., sin en realidad citar cada intervalo específico con ello.

- 45 Como se usa en el presente documento, "terapia" se usa genéricamente para incluir todas las aplicaciones clínicas que incluyen diagnóstico, prevención, tratamiento y mejora de síntomas de enfermedad y trastorno.

- Como se usa en el presente documento, "arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada" indica un compuesto químico que contiene uno o más grupos arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada:



- 55 en la que Q<sub>2</sub> es arilo sustituido o sin sustituir, y los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  están opcionalmente sustituidos con otros grupos químicos.

- Como se usa en el presente documento, "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos tiene hidrógeno sustituido como sustituyente unido a un átomo de anillo. El grado de sustitución en un sistema de anillos puede ser sustitución mono-, di-, tri- o superior.

- 60 Como se usa en el presente documento, "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, significa, a menos que se establezca de otro modo, un sistema aromático carbocíclico que contiene uno o más anillos (normalmente uno, dos o tres anillos) en el que tales anillos pueden unirse juntos de una manera colgante o pueden fusionarse. Ejemplos incluyen fenilo; antracilo; y naftilo, particularmente, 1-naftilo y 2-naftilo. El listado anteriormente mencionado de restos arilo pretende ser representativo, no limitante. Se entiende que el término "arilo" no se limita a sistemas de anillos con seis miembros.

- 65

Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se establezca de otro modo, un sistema de anillos aromáticos heterocíclicos sin sustituir o sustituido, estable, mono- o multicíclico, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El sistema heterocíclico puede unirse, a menos que se establezca de otro modo, en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que proporcione una estructura estable.

Ejemplos de tales heteroarilos incluyen bencimidazolilo, particularmente 2-bencimidazolilo; benzofurilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzofurilo; 2-benzotiazolilo y 5-benzotiazolilo; benzotienilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-benzotienilo; 4-(2-benciloxazolilo); furilo, particularmente 2- y 3-furilo; isoquinolilo, particularmente 1- y 5-isoquinolilo; isoxazolilo, particularmente 3-, 4- y 5-isoxazolilo; imidazolilo, particularmente 2-, 4- y 5-imidazolilo; indolilo, particularmente 3-, 4-, 5-, 6- y 7-indolilo; oxazolilo, particularmente 2-, 4- y 5-oxazolilo; purinilo; pirrolilo, particularmente 2-pirrolilo, 3-pirrolilo; pirazolilo, particularmente 3- y 5-pirazolilo; pirazinilo, particularmente 2-pirazinilo; piridazinilo, particularmente 3- y 4-piridazinilo; piridilo, particularmente 2-, 3- y 4-piridilo; pirimidinilo, particularmente 2- y 4-pirimidinilo; quinoxalinilo, particularmente 2- y 5-quinoxalinilo; quinolinilo, particularmente 2- y 3-quinolinilo; 5-tetrazolilo; 2-tiazolilo; particularmente 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo; tienilo, particularmente 2- y 3-tienilo; y 3-(1,2,4-triazolilo). El listado anteriormente mencionado de restos heteroarilo pretende ser representativo, no limitante.

Como se usa en el presente documento, "estirilsulfona" o "compuesto de estirilsulfona" o "terapéutico de estirilsulfona" se refiere a compuestos químicos que contienen uno o más de tales grupos estirilsulfona.

Como se usa en el presente documento "dimetilamino(alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- en la que n es de 2 a 6. Preferentemente, n es 2 ó 3. Lo más preferentemente, n es 2, es decir, el grupo es el grupo dimetilaminoetoxi, es decir, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

Como se usa en el presente documento "sulfamilo" se refiere al grupo -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, "fosfato" y "fosfonato" y "fosfonato" se refieren a los restos que tienen las siguientes estructuras:



Como se usa en el presente documento, "arilo", "grupo aromático" o "anillo aromático", como se usan en el presente documento, contemplan grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o sin sustituir (por ejemplo, fenilo, piridilo, pirazol, etc.) y sistemas de anillos policíclicos (naftilo, quinolinilo, etc.). Los anillos policíclicos pueden tener dos o más anillos en los que dos átomos son comunes a dos anillos adjuntos (los anillos están "condensados") en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, arilo, heterociclos y/o heteroarilos. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, C(O)R, -OR, -N(R')(R''), -N(R)C(O)R, -N(R)SO<sub>2</sub>R, -SR, -C(O)N(R')(R''), -OC(O)R, -OC(O)N(R')(R''), SO<sub>2</sub>, -SOR, -SO<sub>3</sub>R, -SO<sub>2</sub>N(R')(R''), fosfato, fosfonato, alquilo sustituido y sin sustituir, alquenilo sustituido y sin sustituir, cicloalquilo sustituido y sin sustituir, cicloalquenilo sustituido y sin sustituir, arilo sustituido y sin sustituir y un grupo heterocíclico sustituido y sin sustituir, en el que el grupo alquilo sustituido, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, arilo sustituido y heterocíclico sustituido puede estar sustituido con uno o más de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R, C(O)R, C(O)NR<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y OR.

Con respecto a las definiciones anteriores, cada R está seleccionado independientemente de H, alquilo sustituido y sin sustituir, cicloalquilo sustituido y sin sustituir, cicloalquenilo sustituido y sin sustituir, alquenilo sustituido y sin sustituir, alquinilo sustituido y sin sustituir, aralquilo sustituido y sin sustituir, arilo sustituido y sin sustituir y un grupo heterocíclico sustituido y sin sustituir. Cada R' y R'' están seleccionados independientemente de H, alquilo sustituido y sin sustituir, cicloalquilo sustituido y sin sustituir, cicloalquenilo sustituido y sin sustituir, alquenilo sustituido y sin sustituir, alquinilo sustituido y sin sustituir, arilo sustituido y sin sustituir, arilo sustituido y sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido y sin sustituir; o R' y R'' pueden tomarse conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente otro heteroátomo. El alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido, aralquilo sustituido, arilo sustituido y grupo heterocíclico sustituido pueden estar sustituidos con uno o más de halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OH, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) y -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>.

Como se usa en el presente documento, "heteroátomo", particularmente como anillo heteroátomo, se refiere a N, O y S.

El inventor ha descubierto ahora inesperadamente que una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora, y específicamente ON 01210.Na, puede formularse muy eficazmente como composiciones parenterales y orales que son extraordinariamente estables en almacén sin ninguna degradación perceptible de la entidad activa.

5 Las arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, en particular las bencilstirilsulfonas, proporcionan protección sistémica significativa y selectiva de células normales del daño inducido por radiación en animales. Cuando se usa en técnicas de radioterapia, estos compuestos también presentan toxicidad independiente para células cancerosas. Las composiciones y formulaciones de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada descritas en el presente documento protegen células normales y tejidos de los efectos de la exposición aguda y crónica a radiación ionizante. Las arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas también son operacionalmente citotóxicas en células tumorales.

15 En una realización, las composiciones descritas en el presente documento están previstas para uso profiláctico y/o en tratamiento. En otra realización, la composición de la presente invención se usa para potenciar la supervivencia en personal que está en peligro inminente de exposición a niveles potencialmente mortales de rayos X o radiación gamma, y/o para potenciar la supervivencia en personal que acaba de recibir niveles potencialmente mortales de rayos X o radiación gamma. En estudios de eficacia animal, el pre-tratamiento con ON 01210.Na, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal u oral, produjo la protección de ratones de una dosis letal de radiación ionizante.

20 En otra realización más, los sujetos pueden exponerse a radiación ionizante cuando se someten a irradiación terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos. Tales trastornos incluyen trastornos proliferativos cancerosos y no cancerosos. Las formulaciones descritas en el presente documento son eficaces en proteger las células normales durante la irradiación terapéutica de una amplia gama de tipos de tumor, que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: mama, próstata, ovario, pulmón, colorrectal, cerebro (es decir, glioma) y renal. Las composiciones de la presente invención también son eficaces contra, por ejemplo, células leucémicas. Las composiciones son útiles en proteger células normales durante la irradiación terapéutica de tejidos anormales en trastornos proliferativos no cancerosos, que incluyen, pero no se limitan a, hemangiomas en el recién nacido, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad de Paget del hueso, enfermedad fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie y de Dupuytren, reestenosis y cirrosis, entre otras.

35 La radiación ionizante terapéutica puede administrarse a un sujeto en cualquier programa y en cualquier dosis de acuerdo con el ciclo prescrito de terapia (por ejemplo, tratamiento y/o prevención). El ciclo de terapia se diferencia de sujeto a sujeto, y aquellos expertos habituales en la materia pueden determinar fácilmente la dosis apropiada y programa de radiación terapéutica en una situación clínica dada. Las composiciones de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada descritas en el presente documento pueden administrarse con suficiente anticipación a la radiación tanto si es anticipada, planificada o accidental, concomitante con la exposición a radiación, y/o después de la exposición a radiación de forma que el compuesto pueda alcanzar las células normales del sujeto en concentración suficiente para ejercer un efecto radioprotector/ mitigante sobre las células normales. Al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada puede administrarse nada menos que aproximadamente 24 horas antes o después de la administración de la radiación. En una realización, una formulación de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada se administra al menos aproximadamente 6-24 horas antes de la exposición a radiación. Lo más preferentemente, la arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada se administra una vez a aproximadamente 24 horas y de nuevo aproximadamente 15 minutos antes de la exposición a la radiación. Alternativamente, podría administrarse una vez a las 24 horas y de nuevo a aproximadamente 48 horas después de la radiación. Pueden administrarse una o más arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas simultáneamente, o pueden administrarse diferentes arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en momentos diferentes durante la terapia.

50 En una realización, un periodo de aproximadamente 24 horas separa la administración de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada y la radiación terapéutica. En otra realización, la administración de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada y la radiación terapéutica se separa aproximadamente 6 a 18 horas. Esta estrategia dará una reducción significativa en los efectos secundarios inducidos por la radiación sin afectar la actividad anticancerígena de la radiación terapéutica.

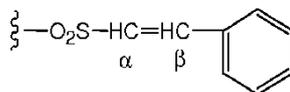
55 Una dosis aguda de radiación ionizante que puede producir daño por radiación remediable incluye una dosis corporal localizada o completa, por ejemplo, entre aproximadamente 10.000 milirem (0,1 Gy) y aproximadamente 1.000.000 milirem (10 Gy) en 24 horas o menos, preferentemente entre aproximadamente 25.000 milirem (0,25 Gy) y aproximadamente 200.000 (2 Gy) en 24 horas o menos, y más preferentemente entre aproximadamente 100.000 milirem (1 Gy) y aproximadamente 150.000 milirem (1,5 Gy) en 24 horas o menos.

60 Una dosis crónica de radiación ionizante que puede producir daño por radiación remediable incluye una dosis corporal completa de aproximadamente 100 milirem (0,001 Gy) a aproximadamente 10.000 milirem (0,1 Gy), preferentemente una dosis entre aproximadamente 1000 milirem (0,01 Gy) y aproximadamente 5000 milirem (0,05 Gy) durante un periodo superior a 24 horas, o una dosis localizada de 15.000 milirem (0,15 Gy) a 50.000 milirem (0,5 Gy) durante un periodo superior a 24 horas.

65 En el caso de un ataque terrorista que libere cantidades letales de radiación, las composiciones radioprotectoras

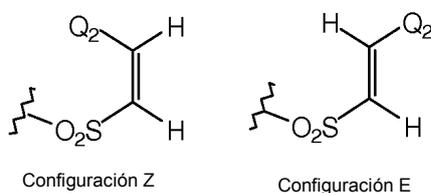
descritas en el presente documento deben proporcionar protección cuando se administran antes de, concomitantes con y/o justo después, por ejemplo, hasta aproximadamente cuatro horas después, de la exposición.

Según una realización, el grupo arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada es un grupo estirilsulfona:

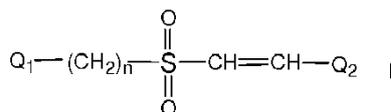


en el que los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  están opcionalmente sustituidos con otros grupos químicos, y el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido.

Los compuestos radioprotectores de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada se caracterizan por isomería cis-trans resultante de la presencia de un doble enlace. Relaciones esteéricas alrededor de un doble enlace se designan "Z" o "E". Ambas configuraciones están incluidas en el alcance de "arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada":



Según una realización, el compuesto de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada es un compuesto de fórmula I:



en la que:

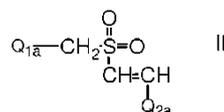
n es uno o cero;  
 $Q_1$  y  $Q_2$  son iguales o diferentes, son arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Preferentemente, n en la fórmula I es uno, es decir, los compuestos comprenden bencilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, por ejemplo, estirilbencilsulfonas.

En una realización preferida según la fórmula I,  $Q_1$  y/o  $Q_2$  están seleccionados de heteroarilo sustituido y sin sustituir; por ejemplo, (E)-3-furanoetenil-2,4-diclorobencilsulfona.

En otra realización preferida según la fórmula I,  $Q_1$  y  $Q_2$  están seleccionados de fenilo sustituido y sin sustituir.

Los compuestos preferidos en los que  $Q_1$  y  $Q_2$  están seleccionados de fenilo sustituido y sin sustituir comprenden compuestos de fórmula II:



en la que:

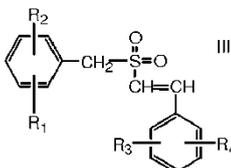
$Q_{1a}$  y  $Q_{2a}$  están seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo y fenilo mono-, di-, tri-, tetra- y penta-sustituido en el que los sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , alcoxi  $C_1-C_8$ , nitro, ciano, carboxi, hidroxilo, fosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi  $C_2-C_6$ ), trifluoroalcoxi  $C_1-C_6$  y trifluorometilo.

En una realización, los compuestos de fórmula II están al menos di-sustituidos en al menos un anillo, es decir, al menos dos sustituyentes en al menos un anillo son distintos de hidrógeno. En otra realización, los compuestos de fórmula II están al menos trisustituidos en al menos un anillo, es decir, al menos tres sustituyentes en al menos un

anillo son distintos de hidrógeno.

En una realización, el compuesto radioprotector tiene la fórmula III:

5



10

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, ciano, carboxi, hidroxifosfonato, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trifluorometilo.

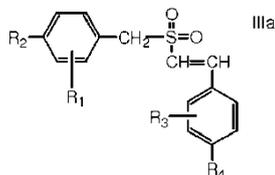
15

Según una realización particularmente preferida de la invención, el compuesto radioprotector es según la fórmula III, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano y trifluorometilo; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

20

Según una sub-realización de la fórmula III, el compuesto radioprotector de arilsulfona α,β-insaturada es un compuesto de fórmula IIIa, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> son distintos de hidrógeno:

25



30

Los compuestos preferidos según la fórmula IIIa que tienen la configuración E incluyen, pero no se limitan a, (E)-4-fluoroestiril-4-clorobencilsulfona; (E)-4-cloroestiril-4-clorobencilsulfona; (E)-2-cloro-4-fluoroestiril-4-clorobencilsulfona; (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-2,4-diclorobencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-4-bromobencilsulfona; (E)-4-cloroestiril-4-bromobencilsulfona; (E)-4-bromoestiril-4-clorobencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-4-trifluorometilbencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-3,4-diclorobencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-4-cianobencilsulfona; (E)-2,4-dicloro-4-clorobencilsulfona; (E)-4-fluoroestiril-4-clorofenilsulfona y (E)-4-cloroestiril-2,4-diclorobencilsulfona.

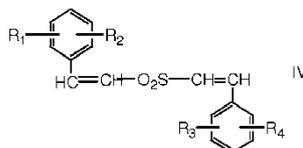
35

Según otra realización, los compuestos de fórmula IIIa tienen la configuración Z en la que R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados del grupo que consiste en 4-halógeno. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, (Z)-4-cloroestiril-4-clorobencilsulfona; (Z)-4-cloroestiril-4-fluorobencilsulfona; (Z)-4-fluoroestiril-4-clorobencilsulfona; (Z)-4-bromoestiril-4-clorobencilsulfona; y (Z)-4-bromoestiril-4-fluorobencilsulfona.

40

Según otra realización, el compuesto radioprotector de arilsulfona α,β-insaturada es un compuesto de fórmula IV:

45



50

en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, ciano, carboxi, hidroxil, alcoxi y trifluorometilo.

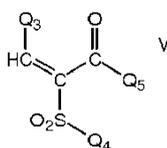
55

En una realización, R<sub>1</sub> en la fórmula IV está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor y bromo; y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno. Una realización del compuesto de fórmula IV es (Z)-estiril-(E)-2-metoxi-4-etoxiestirilsulfona.

60

Según otra realización más, el compuesto radioprotector de arilsulfona α,β-insaturada es un compuesto de fórmula V:

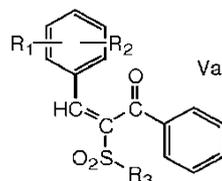
65



en la que

Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> y Q<sub>5</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en fenilo y fenilo mono-, di-, tri-, tetra- y penta-sustituido en el que los sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, están seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, ciano, carboxi, hidroxilo, amino, sulfamilo, acetoxi, dimetilamino(alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), trifluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y trifluorometilo.

Según una sub-realización de fórmula V, el compuesto radioprotector de arilsulfona α,β-insaturada es un compuesto de fórmula Va:



en la que

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, nitro, ciano, carboxilo, hidroxilo, y trifluorometilo; y

R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en fenilo sin sustituir, fenilo mono-sustituido y fenilo di-sustituido, estando los sustituyentes en el anillo de fenilo independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

Preferentemente, R<sub>1</sub> en la fórmula Va está seleccionado del grupo que consiste en flúor y bromo; R<sub>2</sub> es hidrógeno; y R<sub>3</sub> está seleccionado del grupo que consiste en 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo y 2-nitrofenilo.

Una estilirsulfona radioprotectora preferida según la fórmula Va es el compuesto en el que R<sub>1</sub> es flúor, R<sub>2</sub> es hidrógeno y R<sub>3</sub> es fenilo, es decir, el compuesto 2-(fenilsulfonil)-1-fenil-3-(4-fluorofenil)-2-propen-1-ona.

Si un sustituyente en un núcleo de arilo es un grupo alcoxi, la cadena de carbono puede estar ramificada o ser lineal, prefiriéndose lineal. Preferentemente, los grupos alcoxi comprenden alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, lo más preferentemente metoxi.

En otra realización preferida de la invención, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, R<sub>2</sub> es cloro y R<sub>4</sub> es carboxi y la configuración esteárica alrededor del doble enlace es E, por ejemplo, (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona (ON 01210.Na).

Las arilsulfonas α,β-insaturadas pueden tomar la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" engloba sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. Una sal preferida útil en la formulación es la sal de sodio (ON 01210.Na). Los polimorfos de ON 01210.Na, como se tratan específicamente más adelante, pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Pueden prepararse arilsulfonas (E)-α,β-insaturadas por condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos con ácidos bencilsulfonilacéticos o ácidos arilsulfonilacéticos. El procedimiento se describe por Reddy et al., Acta. Chim. Hung. 115:269-71 (1984); Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90 (1991); Reddy et al., Synthesis No. 4, 322-23 (1984); y Reddy et al., Sulfur Letters 7:43-48 (1987). Véase, particularmente, la divulgación entera de la patente de EE.UU. n° 6.667.346.

Una especie a modo de ejemplo de una arilsulfona α,β-insaturada radioprotectora es ON 01210.Na. ON 01210.Na es un derivado de clorobencilsulfona. Este compuesto se describe en las patentes de EE.UU. n° 6.656.973 y 6.667.346 ya que presenta valiosas propiedades profilácticas que mitigan los efectos de la exposición accidental e intencionada a niveles potencialmente mortales de irradiación. Por tanto, un desarrollo sistemático de este compuesto se describe con el objetivo de desarrollar una formulación estable en almacén.

La Tabla 1 describe las propiedades físicas generales de ON. 1210.Na. El compuesto a modo de ejemplo es una sal de sodio de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona.

TABLA 1

Propiedades Físicas de ON.1210.Na	
5	
10	
15	<p>Estructura Química</p>
20	<p>Nombre químico (E)-4-Carboxistiril-4-clorobenzilsulfon, Sal de Sodio</p> <p>Formula Empírica C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNaO<sub>4</sub>S</p> <p>Masa Molecular 358.79</p> <p>Naturaleza Física Escamas cristalinas blancas</p> <p>Punto de Fusión 354-356° C.</p> <p>Solubilidad Soluble en agua a 8-10 mg/ml</p>
25	

El compuesto ON 01210.Na parece que forma al menos un polimorfo. El patrón de difracción de rayos X, por ejemplo, de ON 01210.Na precipitada es diferente de aquel del compuesto originalmente sintetizado. Los polimorfos de ON 01210.Na pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Las propiedades fisicoquímicas de ON 01210.Na, como un fármaco protector de la radiación eficaz a modo de ejemplo, se determinaron con el fin de evaluar enfoques de formulación apropiados para el desarrollo de una formulación parenteral segura, fidedigna y eficaz de este compuesto y otras arilsulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas radioprotectoras. Los estudios de evaluación incluyeron estudios microscópicos, coeficiente de reparto, pKa, estudios de solubilidad a pH, estudios de estabilidad a pH bajo condiciones aceleradas, caracterización en estado sólido del principio activo y estabilidad en estado sólido del principio activo bajo condiciones aceleradas. Los estudios de preformulación mostraron que el compuesto tuvo un bajo coeficiente de reparto octanol:agua (1,28-2,87). La solubilidad en equilibrio del fármaco a pH 4,0, 5,0, 6,0, 7,4, 8,0, 9,0 fue 0,000154, 0,0379, 0,715, 11,09, 16,81, 23,3 mg/ml, respectivamente (Figura 2). El pKa calculado a partir de los estudios de solubilidad a pH fue 2,85  $\pm$  0,6. El perfil de estabilidad a pH del fármaco indicó mejor estabilidad a pH neutro y biológico, pero la degradación fue rápida en condiciones ácidas. La degradación siguió una velocidad de pseudo-primer orden. El estudio de estabilidad en estado sólido acelerado del principio activo a granel no mostró evidencia de degradación. Este fármaco fue razonablemente estable en un entorno acuoso a pH biológico. Por tanto, se determinó que ON 01210.Na podría formularse como una formulación parenteral estable en almacén. Se encontró que la solubilidad acuosa del fármaco como ácido libre era baja y podría potenciarse significativamente por aumento en el pH, co-disolventes y complejación.

La invención como se ha desvelado y descrito en el presente documento proporciona formulaciones acuosas estables en almacén que se estabilizan con un agente estabilizante que es capaz de reducción y/o prevención de productos de adición de conjugados nucleófilos. La invención hace uso de al menos un agente estabilizante que ayuda a prevenir la degradación del resto activo y precipitación eventual del producto de adición de conjugado. El agente estabilizante dentro del alcance de la invención incluye, a modo de ejemplo y no limitación, derivados de vitamina E solubles en agua, que incluyen la vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), monoglucósido de tocoferol (TMG) y similares.

Ciertos derivados de los compuestos de fórmula (I-V) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I-V) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

En una realización, el profármaco es un compuesto que se transforma *in vivo* para dar un compuesto de fórmula (I-V) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en sangre. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol. 14 de the A.C.S. Symposium

Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Los profármacos según la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I-V) con ciertos restos conocidos para aquellos expertos en la materia como 'pro-restos' como se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Además, ciertos compuestos de fórmula (I-V) pueden por sí mismos actuar de profármacos de otros compuestos de fórmula (I-V).

Un profármaco de un compuesto de fórmula (I-V) puede ser uno formado de un modo convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxilo.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo en la que R y R' son cada uno independientemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), bencilo, o R-carbonilo es un alfa-aminoacilo natural o alfa-aminoacil natural-alfa-aminoacilo natural, -CH(OH)C(O)OY' en la que Y' es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o bencilo, -C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub>e en la que Y<sub>0</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y Y<sub>1</sub> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o mono-N- o di-N,N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo, -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub> en la que Y<sub>2</sub> es H o metilo y Y<sub>3</sub> es mono-N- o di-N,N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Similarmente, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-metilo, 1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))etilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alfa-aminoalcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), arilacilo y alfa-aminoacilo, o alfa-aminoacil-alfa-aminoacilo, en los que cada grupo alfa-aminoacilo está seleccionado independientemente de los L-aminoácidos que se producen naturalmente, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub> o glicosilo.

Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcanoiloxi (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) aminoalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) (tal como beta-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-carbamoil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>).

También están incluidos dentro del alcance de la invención metabolitos de compuestos de fórmula (I-V) que son compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen: (i) en los que el compuesto de fórmula (I-V) contiene un grupo metilo, un derivado de hidroximetilo de los mismos (-CH<sub>3</sub>→CH<sub>2</sub>→OH); (ii) en los que el compuesto de fórmula (I-V) contiene un grupo amino terciario, un derivado de amino secundario de los mismos (-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>→-NHR<sup>1</sup> o →-NHR<sup>2</sup>); (iii) en los que el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo amino secundario, un derivado primario de los mismos (-NHR<sup>1</sup>→-NH<sub>2</sub>); (iv) en los que el compuesto de fórmula (I-V) contiene un resto fenilo, un derivado de fenol de los mismos (-Ph→-PhOH); y (v) en los que el compuesto de fórmula (I-V) contiene un grupo amida, un ácido carboxílico derivado de los mismos

Otros ejemplos de grupos de sustitución según los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco según la invención pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas hidratadas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas aisladas, además de solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como aisladas.

Los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y todas aquellas formas polimórficas ("polimorfos") están englobadas dentro del alcance de la invención. El polimorfismo generalmente puede producirse como una respuesta a cambios en la temperatura o presión o ambos, y también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas, y normalmente los patrones de difracción de rayos X, comportamiento de solubilidad y punto de fusión del compuesto se usan para distinguir polimorfos. Alternativamente, los compuestos de la invención pueden estar en un estado amorfo.

La presente invención también engloba compuestos isotópicamente marcados de la presente invención que son idénticos a aquellos citados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos estén sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico

normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

5 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención (por ejemplo, aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y de ahí que puedan preferirse en algunas circunstancias. Isótopos emisores de positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (TEP) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los esquemas y/o en los ejemplos en el presente documento más adelante, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado.

20 Cuando uno o más centros quirales están presentes en los compuestos de la presente invención, los isómeros individuales y mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos, mezclas racémicas, diaestereómeros individuales o enantiómeros, etc.) pretenden estar englobados por las fórmulas representadas en el presente documento. Así, por ejemplo, los compuestos ejemplificados desvelados en el presente documento se representan como estereoisómeros específicos. Debe entenderse que la presente invención incluye tales compuestos, pero que tienen estereoquímica alterna en uno o más de los centros quirales.

25 Además, la presente invención engloba todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis- como trans-, además de mezclas, están englobadas dentro del alcance de la invención.

30 Pueden separarse mezclas diaestereoméricas en sus diaestereoisómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos muy conocidos para aquellos expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Por tanto, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse usando una columna quiral de HPLC.

40 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden existir en varias formas tautómeras. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento engloban todas las posibles formas tautómeras de los compuestos ilustrados. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero protónico es el resto de imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

### Formulación de composición farmacéutica, dosificación y modo de administración

50 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica también se refiere a una composición que contiene adicionalmente uno o más agentes activos o inactivos.

55 Según una realización, la arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada de la invención que tiene actividad de radioprotección como se ha descrito se proporciona como compuestos aislados y sustancialmente purificados en formulaciones farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones pueden administrarse por vía estándar.

60 En una realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" significa autorizado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la Farmacopea Estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

65 El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que el terapéutico se administra. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía oral y/o parenteralmente. También pueden emplearse soluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y de glicerol como vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables.

En una realización preferida, las composiciones descritas en el presente documento son acuosas. Los compuestos de la invención pueden formularse como formas neutras o de sal. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con aniones tales como aquellos derivados de ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y aquellos formados con cationes tales como aquellos derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

Las vías de administración preferidas de las composiciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, administración parenteral y por vía oral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intramuscular, intrarterial, intraperitoneal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, la vejiga), intradérmica, intracraneal, intratraqueal y epidural). La arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada, ON 01210.Na, puede administrarse en forma de una composición farmacéutica que comprende ON 01210.Na en combinación con al menos un agente estabilizante y un vehículo farmacéuticamente aceptable. ON 01210.Na en tales formulaciones puede comprender del 0,1 al 99,99 por ciento en peso. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se indica cualquier vehículo, diluyente o excipiente, por ejemplo, un polímero soluble en agua/co-disolvente, que es compatible con los otros componentes de formulación y no es perjudicial para el sujeto.

Formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Pueden prepararse disoluciones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles.

Las formulaciones de la composición farmacéutica pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por técnicas farmacéuticas convencionales. Tales técnicas incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo y el (los) vehículo(s) farmacéutico(s) o excipiente(s). En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos.

Los compuestos o composiciones pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir los compuestos farmacéuticos o composiciones de la invención en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, que incluye inyección intratecal e intraventricular que puede facilitarse por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito de Ommaya. También puede emplearse administración pulmonar, es decir, usando un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente aerosolizante.

Puede ser deseable administrar los compuestos farmacéuticos o composiciones de la invención localmente al área en necesidad de prevención y/o tratamiento con radiación; esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local, administración tópica, es decir, conjuntamente con un apósito para heridas después de cirugía, mediante inyección o por medio de un catéter.

La cantidad del compuesto de la invención que será eficaz en el tratamiento, inhibición y prevención de radiación inducida por toxicidad puede determinarse por técnicas clínicas convencionales. Además, opcionalmente pueden emplearse ensayos *in vitro* para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos.

En particular, la dosificación de la composición de la presente invención dependerá de factores clínicos tales como el peso y condición del ser humano o animal y la vía de administración del compuesto. La dosis precisa que va a emplearse en la formulación, por tanto, debe decidirse según el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente. Pueden extrapolarse dosis eficaces de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelo animal.

Para tratar seres humanos o animales, entre aproximadamente 0,5 a 500 mg/kilogramos es un intervalo amplio típico para administrar la composición farmacéutica de la invención. Los métodos de la presente divulgación contemplan administraciones individuales, además de múltiples, administradas tanto simultáneamente como durante un periodo de tiempo prolongado. Debe entenderse que la presente invención tiene aplicación para tanto uso humano como veterinario.

La dosis específica y el programa de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada para obtener el beneficio radioprotector se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares del paciente individual que incluyen el tamaño, peso, edad y sexo del paciente, la naturaleza y estadio de la enfermedad que está tratándose, la agresividad de la enfermedad y la vía de administración, y la toxicidad específica de la radiación. Por ejemplo, puede utilizarse una dosificación diaria de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 150 mg/kg/día, más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg/día. Particularmente se prefieren dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50,0 mg/kg/día, por ejemplo, una dosis de aproximadamente 10,0 mg/kg/día. La dosis puede administrarse durante múltiples administraciones, por ejemplo, dos administraciones de 5 mg/kg. También se contemplan dosis mayores o menores.

El término "cantidad eficaz" de ON 01210.Na, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad después de la dilución que es eficaz para mitigar, reducir o eliminar la toxicidad asociada a radiación en células normales del sujeto y/o para conferir un efecto citotóxico directo a células que proliferan anormalmente en el sujeto. ON 01210.Na se administra, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 0,25 micromolar a aproximadamente 100 micromolar; preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 micromolar; más preferentemente de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 25 micromolar. Concentraciones particularmente preferidas para administración son, por ejemplo, aproximadamente 0,5, 1,0 y 2,5 micromolar y aproximadamente 5, 10 y 20 micromolar. También pueden usarse concentraciones mayores o menores que dependen de factores muy conocidos en la técnica.

Según una realización preferida, la arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada, ON 01210.Na, se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende ON 01210.Na en combinación con al menos un agente estabilizante y un vehículo farmacéuticamente aceptable. ON 01210.Na en tales formulaciones puede comprender del 0,1 al 99,99 por ciento en peso. Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se indica cualquier vehículo, diluyente o excipiente, por ejemplo, un polímero soluble en agua/co-disolvente que es compatible con los otros componentes de formulación y no es perjudicial para el sujeto.

Formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o unidad, sub-dosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, del componente administrado. Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión.

Una única dosificación está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 ml de cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento. Se contemplan, por ejemplo, dosificaciones individuales de 3 ml de composiciones descritas en el presente documento. Las dosificaciones pueden envasarse, por ejemplo, en viales de 5 ml.

La formulación estable en almacén también puede envasarse en un dispositivo auto-inyector para facilitar el uso por individuos para reducir efectos tóxicos de radiación ionizante. Un dispositivo tal administrará una dosis pre-determinada (o dosis) de ON 01210.Na.

Para administración parenteral, la arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada ON 01210.Na puede diluirse, antes de la administración parenteral, con un diluyente adecuado seleccionado de agua, solución salina, disoluciones acuosas de dextrosa (glucosa) y de azúcares relacionados, propilenglicol o polietilenglicol. También pueden añadirse, por ejemplo, agentes estabilizantes, agentes antioxidantes, agentes quelantes y conservantes. Se prefieren los agentes estabilizantes y los derivados de vitamina E solubles en agua son los más preferidos. Agentes antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio como quelante. Conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol.

Las formulaciones descritas y reivindicadas en el presente documento están generalmente previstas para administración parenteral, además de por vía oral. Las composiciones de la presente invención se formulan generalmente con principio activo, por ejemplo, ON 01210.Na, con un agente estabilizante y un co-disolvente tamponado a aproximadamente pH entre 7,0 y 8,7. Composiciones preferidas de la presente invención comprenden entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml de ON 01210.Na en una disolución acuosa. Composiciones estables en almacén más preferidas de la presente invención, para dilución antes de la administración, generalmente comprenden entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml de ON 01210.Na. Estas formulaciones estables en almacén son útiles para administración oral y parenteral. La administración parenteral más preferida es por la vía subcutánea. También se prefiere administración intramuscular. Para administración intravenosa, si se desea, estas composiciones pueden diluirse con un diluyente parenteral adecuado antes de la infusión. Las composiciones de la presente invención pueden diluirse, por ejemplo, con aproximadamente 7 partes de diluyente (7:1) antes de la administración intravenosa. Sin embargo, el factor de dilución y el diluyente empleado dependen de la concentración de fármaco en la formulación. Las composiciones de la presente invención, sin embargo, pueden diluirse con cualquiera, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 2 volúmenes de diluyente parenteral adecuado antes de la infusión a aproximadamente 12 volúmenes de diluyente parenteral adecuado, antes de la administración intravenosa. Composiciones preferidas de la presente invención comprenden entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml de ON 01210.Na en una disolución acuosa.

En una realización, las composiciones de la presente invención para administración intravenosa tienen un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5. Se prefiere un pH del producto diluido de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0. La osmolaridad de la formulación diluida para administración parenteral debe estar aproximadamente dentro del intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mOsm/kg. La osmolaridad preferida de la formulación diluida para administración debe estar aproximadamente dentro del intervalo de aproximadamente 270 a aproximadamente 330 mOsm/kg. Una osmolaridad preferida de la formulación diluida para administración debe ser aproximadamente 300 mOsm/kg.

Composiciones de ejemplo de la presente invención comprenden entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 150 mg/ml (por ejemplo, aproximadamente 25 mg/ml, 50 mg/ml, 75 mg/ml, 100 mg/ml, 125 mg/ml, 150 mg/ml) de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada (por ejemplo, sal de sodio de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona (ON 01210.Na)); en la que la composición presenta un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7 a aproximadamente 10. Un pH preferido, por ejemplo, está, por ejemplo, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 9. Se prefiere, por ejemplo, un pH entre aproximadamente 8,3 y aproximadamente 8,7. Aproximadamente 8,5 es un ejemplo de pH preferido (entre aproximadamente 8,4 y aproximadamente 8,6). El tampón más preferido es Tris-EDTA, por ejemplo, que proporciona una buena capacidad de tamponamiento fisiológico al pH de administración. Composiciones a modo de ejemplo de la presente invención descritas en el presente documento presentan una concentración final de Tris aproximadamente 0,2 M y EDTA 0,02 M. Sin embargo, la concentración de Tris puede estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,005 M a aproximadamente 0,5 M (o "Tris-EDTA" aproximadamente 0,005 M a aproximadamente 0,5 M, por ejemplo) para adaptar las condiciones para administración. Puede emplearse cualquier tampón conocido en la técnica por ser adecuado para formulaciones inyectables en estas composiciones de la presente invención. Agentes de tamponamiento adecuados, por ejemplo, incluyen tampones fosfato, por ejemplo, ortofosfato de trisodio, hidrogenofosfato de disodio, bicarbonato sódico, además el citrato de sodio, citrato de potasio, N-metilglucamina, L(+) lisina, glicina y L(+) arginina proporcionan buena capacidad de tamponamiento entre, por ejemplo, aproximadamente pH 7-9,5.

Una composición en disolución de ejemplo de la presente invención comprende una cantidad eficaz de ON 01210.Na en una formulación que comprende entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml del compuesto (por ejemplo, ON 01210.Na); al menos un tampón seleccionado del grupo que consiste en Tris-EDTA, bicarbonato sódico, citrato de sodio, N-metilglucamina, L(+) lisina, glicina, L(+) arginina y fosfato; un co-disolvente soluble en agua dentro del intervalo de aproximadamente el 20 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; un agente estabilizante dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 % en peso/volumen a aproximadamente el 10 % en peso/volumen, y, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 9. Una composición de ejemplo de la presente invención de este tipo comprende tampón Tris-EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,005 M-0,5 M; PEG dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; vitamina E TPGS dentro del intervalo de aproximadamente el 0,25 % en peso/volumen a aproximadamente el 5 % en peso/volumen, y, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7. Un ejemplo preferido de este tipo comprende tampón Tris-EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,3 M (por ejemplo, 0,2 M); PEG 400 dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen (por ejemplo, 50 % en peso/volumen); vitamina E TPGS dentro del intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso/volumen a aproximadamente el 2,5 % en peso/volumen (por ejemplo, 1 % en peso/volumen), y, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7 (por ejemplo, entre aproximadamente 8,4 y aproximadamente 8,6).

Otra composición de ejemplo de la presente invención comprende aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); tampón Tris-EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,15 M a aproximadamente 0,25 M; PEG 400 dentro del intervalo de aproximadamente el 45 % en peso/volumen a aproximadamente el 55 % en peso/volumen; vitamina E TPGS dentro del intervalo de aproximadamente el 0,5 % en peso/volumen a aproximadamente el 2,5 % en peso/volumen y, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 8,6, y el compuesto es sustancialmente estable en la composición a de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C durante al menos aproximadamente 120 días.

Se prefieren las formulaciones descritas en el presente documento que tienen un pH dentro de un intervalo de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9,2. Se prefiere pH alto, por ejemplo, aproximadamente 8,5. Se prefieren composiciones que comprenden entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 90 % de al menos un co-disolvente, por ejemplo al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 % y al menos aproximadamente el 90 %. El término "co-disolvente", como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, excipientes solubles en agua conocidos en la técnica que incluyen polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, PEG 400), polipropilenglicol y poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico.

La viscosidad de la formulación, por ejemplo, puede ajustarse usando un agente modificador de la velocidad adecuado, por ejemplo, carboximetilcelulosa o cualquiera de los excipientes similares muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients. El agente modificador de la velocidad será biocompatible y adecuados para administración parenteral. La concentración del agente de suspensión podría variar del 0,1 al 5 %. La cantidad preferida está en el intervalo de aproximadamente el 1 %.

## Kits farmacéuticos

La invención también proporciona un envase farmacéutico o kit que comprende uno o más recipientes llenos de las composiciones farmacéuticas de la invención. Los componentes de las composiciones farmacéuticas son aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende un polímero soluble en agua que incluye polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico, o una combinación de los mismos, entre otros, en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua que incluye vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox) y monoglucósido de tocoferol (TMG), en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5. Adicionalmente se proporciona en el kit un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, e instrucciones para el uso del fármaco para administración humana.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención en su alcance.

## EJEMPLOS

## EJEMPLO 1

## Preparación de ON 01210.Na

Se puso 4-clorobencil-4-carboxiestirilsulfona (ON 01210) (49 g; 0,145 moles) en un matraz cónico de un litro y se añadieron 500 ml de agua destilada. Se añadió disolución de hidróxido sódico (16 ml: disolución madre 10 M) (0,150 moles) al matraz cónico. Entonces, el contenido del matraz se hirvió con agitación hasta que se disolvió completamente la ON 01210. Entonces, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y los cristales brillantes separados se filtraron a través de un papel de filtro acanalado. El material cristalino se secó a vacío dando (48 g) (rendimiento del 92 %) de ON 1210.Na pura.

## EJEMPLO II

## Preparación de la formulación A de ON 01210.Na (sin vitamina E TPGS)

Se combinaron TRIS (968,0 mg), EDTA (233,8 mg) y agua desionizada (DI) (24 ml) en un vaso de precipitados equipado con una barra de agitación recubierta con teflón. La mezcla se agitó hasta que se produjo dilución completa, y la disolución resultante se cubrió con lámina de aluminio y se dejó agitar suavemente durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, se añadió PEG 400 NF (40,0 ml) a la disolución acuosa de TRIS/EDTA con agitación constante. El recipiente que contenía PEG 400 NF se aclaró con agua DI (2 x 3,2 ml) y la sustancia de enjuague se añadió a la mezcla de formulación. Después de agitar la mezcla a homogeneidad (aprox. 10 minutos), se midió que el pH era 9,46 usando un pH-metro electrónico calibrado. El pH se ajustó a 8,37 (pH objetivo = 8,40) por la cuidadosa adición de 98 gotas de pipeta de HCl 1,0 M (ac) con agitación y se dejó que se equilibrara completamente durante un periodo de 10-15 minutos. Una vez el pH se fijó a 8,37, se añadió ON 01210.Na (4,0 g) a la mezcla de formulación con agitación. La disolución completa requirió agitación vigorosa y breve sonicación periódica para romper los grumos de ON 01210.Na durante un periodo de dos horas. Después de la disolución completa de ON 01210.Na, se añadió agua DI (aprox. 5 ml) para llevar el volumen final a aproximadamente 80 mililitros. Se determinó que el pH de la disolución resultante era 8,31, y así se añadieron 20 gotas de pipeta de NaOH (ac) 1,0 N para ajustar el pH del lote de formulación final (definido como la formulación de ON 01210.Na A) a 8,41-8,42. La formulación A se filtró a través de 0,22 micrómetros usando una jeringa Gastight de 100 ml equipada con una unidad de filtro Millex<sup>®</sup> GP (membrana de PES de Milipore Express<sup>®</sup>; lote n° R8KN13888).

## EJEMPLO III

## Preparación de la formulación B de ON 01210.Na (con vitamina E TPGS)

Se combinaron TRIS (968,0 mg), EDTA (233,8 mg) y agua desionizada (DI) (24 ml) en un vaso de precipitados equipado con una barra de agitación recubierta con teflón. La mezcla se agitó hasta la disolución completa, y entonces se añadió vitamina E TPGS NF (800 mg) a la mezcla con agitación como una única pila (astillas sólidas cerosas) y la disolución se completó con agitación vigorosa y breve sonicación periódica. La "suspensión" resultante se cubrió con lámina de aluminio y se dejó con agitación suavemente durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió PEG 400 NF (40,0 ml) a la disolución acuosa de TRIS/EDTA/vitamina E TPGS resultante con agitación constante. El recipiente que contenía PEG 400 NF se aclaró con agua DI (2 x 3,2 ml) y la sustancia de enjuague se añadió a la mezcla de formulación. Después de agitar la mezcla a homogeneidad (aprox. 10 minutos), se midió que el pH era 9,36 usando un pH-metro electrónico calibrado. El pH se ajustó a 8,38 (pH objetivo = 8,40) por la cuidadosa adición de 93 gotas de pipeta de HCl 1,0 M (ac) con agitación. Después de que el pH se fijara a 8,38, se añadió ON 01210.Na (4,0 g) a la mezcla de formulación con agitación. La disolución completa requirió agitación

vigorosa y breve sonicación periódica para romper los grumos de ON 01210.Na durante un periodo de dos horas. Después de la disolución completa de ON 01210.Na, se añadió agua DI (aprox. 5 ml) para llevar el volumen final a 80 mililitros. Se midió que el pH del lote de la formulación final (definido como la formulación de ON 01210.Na B) era 8,40-8,41, y no se ajustó más antes de la filtración en 0,22 micrómetros usando una jeringa Gastight de 100 ml equipada con una unidad de filtro Millex®GP (membrana de PES de Milipore Express®; lote n° R8KN13888).

#### EJEMPLO IV

Comparación de formulaciones

Se compararon las formulaciones preparadas en los Ejemplos II (sin TPGS) y III (con TPGS) para su estabilidad física a 25 °C y 60 % de humedad monitorizándolas durante un periodo de seis meses. La Tabla 2 muestra datos físicos para la formulación A del Ejemplo II en comparación con la Tabla 3 que comprende datos para la formulación B del ejemplo III a 25 °C y 60 % de humedad.

TABLA 2

Formulación A (sin TPGS)-25/60; ON 01210 Na (50 mg/ml)							
Test	Día 0	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90
Apariencia-Color	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro
Apariencia-Partículas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Fino	Fino
Ph	8.40	8.33	8.33	8.24	8.20	8.03	7.92
Ensayo (mg/ml)	50.3	48.3	48.2	47.5	47.7	45.4	43.2
Total Impurezas %	0.27	1.63	1.72	2.52	4.46	7.22	8.38

TABLA 3

Formulación B (sin TPGS)-25/60; ON 01210 Na (50 mg/ml)							
Test	Día 0	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90
Apariencia-Color	Claro						
Apariencia-Partículas	Ninguno						
Ph	8.32	8.34	8.33	8.31	8.38	8.38	8.35
Ensayo (mg/ml)	50.9	49.6	50.0	50.7	49.7	49.2	47.3
Total Impurezas %	0.07	0.06	0.14	0.00	0.11	0.25	0.17

Los resultados en la Tabla 3 para la formulación B con el agente estabilizante TPGS (Ejemplo III) muestran que es más estable a 25 °C y 60 % de humedad cuando se comparan con los resultados para la formulación A sin el agente estabilizante TPGS (Ejemplo II Tabla 2).

#### EJEMPLO V

Datos de estabilidad física

Se compararon las formulaciones preparadas en los Ejemplos II (sin TPGS) y III (con TPGS) para su estabilidad física a 40 °C y 75 % de humedad monitorizándolas durante un periodo de seis meses. La Tabla 4 muestra datos físicos para la formulación A sin el agente estabilizante TPGS del Ejemplo II en comparación con la Tabla 5 que comprende datos para la formulación B con el agente estabilizante TPGS del Ejemplo III a 40 °C y 75 % de humedad.

TABLA 4

Formulación A (sin TPGS)-40/75; ON 01210. Na (50 mg/ml)							
Test	Día 0	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90
Apariencia-Color	Claro	Claro	Claro	Claro	Claro	Amarillo	Amarillo
Apariencia-Partículas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Fino	Pequeño	Pequeño
Ph	8.40	8.19	8.14	8.05	7.89	7.76	7.69
Ensayo (mg/ml)	50.3	45.9	45.7	45.1	42.9	41.5	40.0
Total Impurezas %	0.27	5.24	5.92	7.33	11.01	13.45	14.55

TABLA 5

Formulación B (sin TPGS)-40/75; ON 01210. Na (50 mg/ml)							
Test	Día 0	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28	Día 60	Día 90
Apariencia-Color	Claro						
Apariencia-Partículas	Ninguno						
Ph	8.32	8.29	8.32	8.29	8.30	8.33	8.30
Ensayo (mg/ml)	50.9	49.5	49.9	51.0	49.5	48.6	47.2
Total Impurezas %	0.07	0.06	0.13	0.00	0.07	0.28	0.30

Los resultados en la Tabla 5 para la formulación B con TPGS (Ejemplo III) muestran que esta formulación es más estable a 40 °C y 75 % de humedad cuando se comparan con los resultados para la formulación A sin agente estabilizante TPGS (Ejemplo II Tabla 4).

## EJEMPLO VI

### Eficacia radioprotectora

La formulación preparada en el Ejemplo III se probó para su eficacia radioprotectora / de radiomitigación cuando se administra tanto subcutáneamente como por vía oral por sonda nasogástrica. Machos C3H/HeN se dividieron aleatoriamente en 6 grupos de 10 ratones por grupo. La formulación y el placebo correspondiente se administraron 24 horas y 15 min antes de la irradiación del cuerpo entero para estudios de radioprotección. Para el estudio de radiomitigación, la formulación se administró por vía oral +24 y +36 horas después de la irradiación. La dosis del fármaco fue 500 mg/kg/administración. Los ratones se colocaron en un recipiente en forma de pastel claro (N= 10) con múltiples orificios para respirar. El recipiente con ratones se colocó sobre una mesa giratoria dentro del irradiador y se irradió a 7,5 Gy. La fuente de radiación fue 137-cesio y los ratones se irradiaron a una tasa de dosis de 0,7 Gy por minuto. Después de la irradiación, los ratones se devolvieron a sus jaulas originales para observación y se les proporcionó acceso libre a comida y agua. Los datos de supervivencia de este experimento se muestran en las Figuras 5 y 6, respectivamente.

La invención se ha descrito ampliamente y genéricamente en el presente documento. Cada una de las especies más estrechas y agrupaciones subgenéricas que se encuentran dentro de la divulgación genérica también forman parte de la invención. Ésta incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa que elimina cualquier materia del género, independientemente de si el material escindido o no se cita específicamente en el presente documento.

En una realización, la divulgación de la presente invención elimina y condiciona específicamente cualquier formulación de arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada que se formuló en ausencia de un derivado de vitamina E soluble en agua en la formulación final. Los derivados de vitamina E dentro del alcance de la invención incluyen, a modo de ejemplo y no limitación, vitamina E TPGS, succinato de tocoferilo, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox) y monoglucósido de tocoferol (TMG), entre otros.

### EQUIVALENTES

La invención descrita ilustrativamente en el presente documento puede ponerse adecuadamente en práctica en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se desvelen específicamente en el

5 presente documento. Así, por ejemplo, en cada caso en el presente documento cualquiera de los términos “que comprende,” “que consiste esencialmente en” y “que consiste en” puede sustituirse con cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Así, debe entenderse que aunque la presente invención se ha desvelado específicamente en el presente documento, aquellos expertos en la materia pueden recurrir a características opcionales, modificación y variación de los conceptos desvelados en el presente documento, y que se considera que tales modificaciones y variaciones están dentro del alcance de la presente invención como se define por las reivindicaciones adjuntas. Además, si las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, aquellos expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe así en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush.

15 Aunque la invención se ha descrito a propósito de realizaciones específicas, debe entenderse que la invención como se ha reivindicado no debe limitarse excesivamente a estas realizaciones. De hecho, diversas modificaciones para llevar a cabo la invención son obvias para aquellos expertos en la materia y pretenden estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

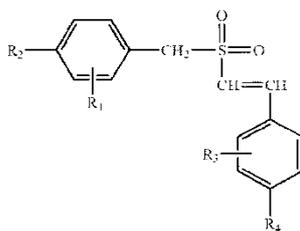
65

**Reivindicaciones**

1. Una composición en disolución farmacéutica acuosa que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol, alcohol isopropílico, o una combinación de los mismos, en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un agente estabilizante es la vitamina E TPGS.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que el compuesto radioprotector tiene la fórmula:



en la que  $R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno,  $R_2$  es halógeno y  $R_4$  es carboxi y la configuración esteérica alrededor del doble enlace es E.

4. La composición de la reivindicación 3, en la que el compuesto radioprotector es (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que el compuesto es la sal de sodio de (E)-4-carboxiestiril-4-clorobencilsulfona (ON 01210.Na).

6. La composición de la reivindicación 5 que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); al menos un tampón seleccionado del grupo que consiste en Tris-EDTA, citrato de sodio, citrato de potasio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, lisina-HCl; arginina-HCl; un co-disolvente dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 9.

7. La composición de la reivindicación 6 que comprende tampón Tris-EDTA compuesto de Tris dentro del intervalo de aproximadamente 0,005 M a aproximadamente 0,5 M y EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,0005 M a aproximadamente 0,05 M; PEG dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS en una cantidad entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 10 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7.

8. La composición de la reivindicación 7 que comprende tampón Tris-EDTA compuesto de Tris dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 M a aproximadamente 0,3 M y EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,03 M; PEG 400 dentro del intervalo de aproximadamente el 40 % en peso/volumen a aproximadamente el 60 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS en una cantidad entre aproximadamente el 0,25 % y aproximadamente el 5 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,3 a aproximadamente 8,7.

9. La composición de la reivindicación 8 que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); Tris-EDTA compuesto de Tris dentro del intervalo de aproximadamente 0,15 M a aproximadamente 0,25 M y EDTA dentro del intervalo de aproximadamente 0,015 M a aproximadamente 0,025 M; PEG 400 dentro del intervalo de aproximadamente el 45 % en peso/volumen a aproximadamente el 55 % en peso/volumen; y la vitamina E TPGS en una cantidad entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 2,5 %, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 8,6, y el compuesto es sustancialmente estable en la composición a aproximadamente 25 °C durante al menos aproximadamente 120 días.

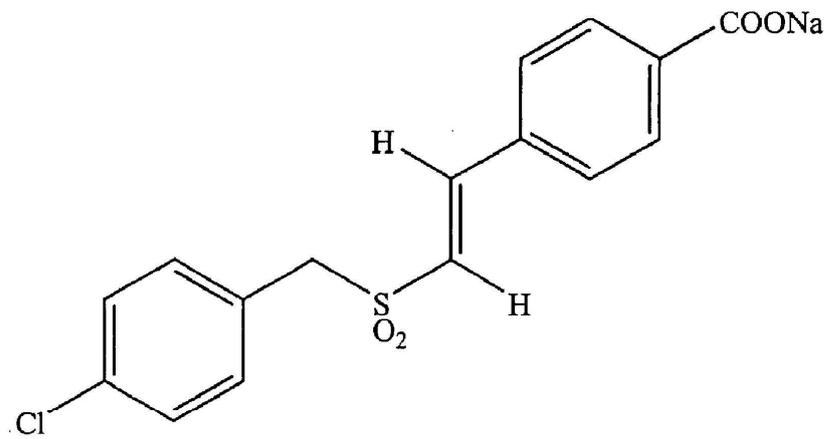
10. La composición de la reivindicación 9 que comprende aproximadamente 25 mg/ml o aproximadamente 50 mg/ml del compuesto (ON 01210.Na); tampón Tris-EDTA aproximadamente 0,2 M compuesto de Tris de aproximadamente

0,2 M y EDTA de aproximadamente 0,02 M; aproximadamente el 50 % en peso/volumen de PEG 400; y aproximadamente 1 % de vitamina E TPGS en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8,4 a aproximadamente 8,6, y el compuesto es sustancialmente estable en la composición a aproximadamente 25 °C durante al menos aproximadamente 175 días.

- 5
11. La composición de la reivindicación 10 administrada por una vía parenteral.
12. La composición de la reivindicación 10 administrada por una vía tópica.
- 10
13. La composición de la reivindicación 10 administrada usando un dispositivo auto-inyector.
14. La composición de la reivindicación 10 administrada por vía oral.
- 15
15. Una composición en disolución acuosa que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua, en la que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, para su uso en prevenir, reducir o eliminar los efectos de radiación ionizante en un sujeto que ha sufrido o está en riesgo de sufrir exposición a radiación ionizante.
- 20
16. La composición para su uso según la reivindicación 15, en la que la disolución se administra antes de, concomitante con y/o después de la exposición a radiación ionizante.
- 25
17. La composición para su uso según la reivindicación 15, en la que la radiación comprende radiación ionizante clínica o no clínica.
- 30
18. La composición para su uso según la reivindicación 17, en la que la radiación no clínica es anticipada, planificada o accidental.
- 35
19. Un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de las composiciones farmacéuticas de la invención que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua, en el que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, un aviso de la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, e instrucciones para el uso del producto farmacéutico para administración humana.
- 40
20. El kit de la reivindicación 19, en el que la arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora es ON 01210.Na.
- 45
21. Uso de una composición en disolución acuosa que comprende entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml de al menos una arilsulfona  $\alpha,\beta$ -insaturada radioprotectora y al menos un co-disolvente que comprende polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, poliglicerol, DMA, propilenglicol, glicerol, etanol, sorbitol y alcohol isopropílico en una cantidad entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 90 % en peso/volumen, y al menos un agente estabilizante que comprende un derivado de vitamina E soluble en agua, en el que la composición tiene un pH dentro del intervalo de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,5, en la fabricación de un medicamento para prevenir, reducir o eliminar los efectos de radiación ionizante en un sujeto que ha sufrido o está en riesgo de sufrir exposición a radiación ionizante.
- 50
- 55
- 60
- 65

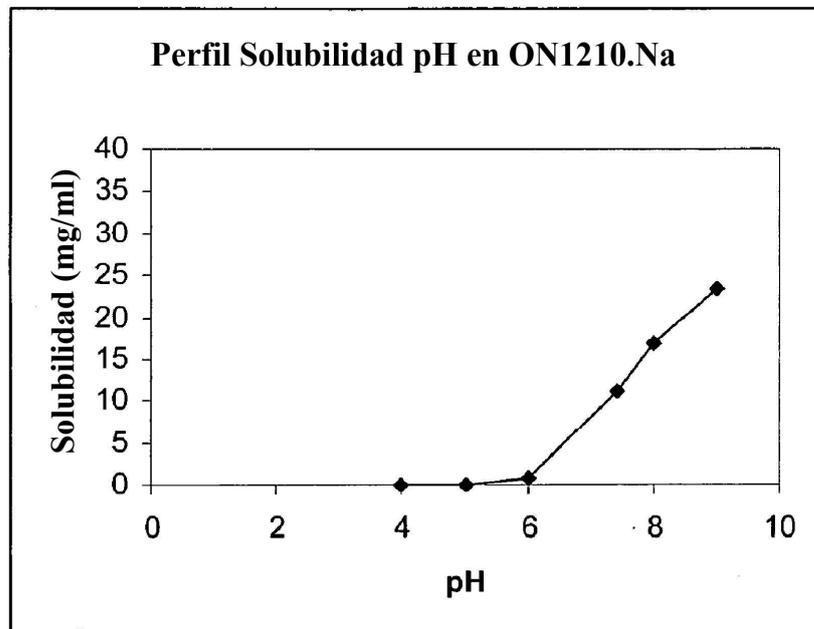
**Figura 1**

**(E)-4-Carboxistiril-4-Clorobencil sulfon**



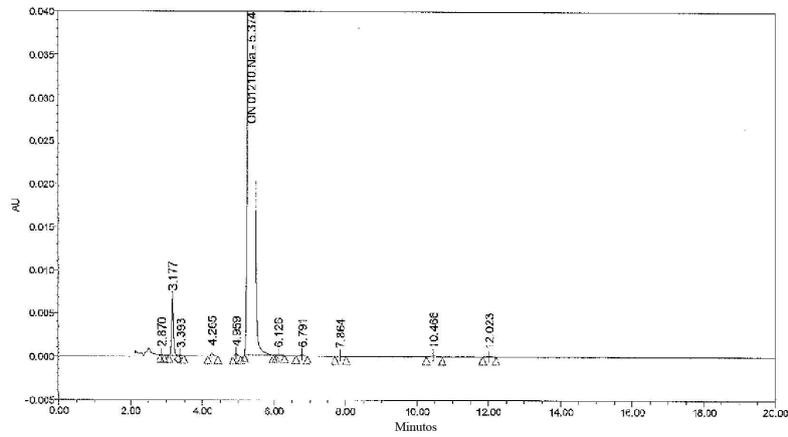
**ON 01210.Na**

Figura 2

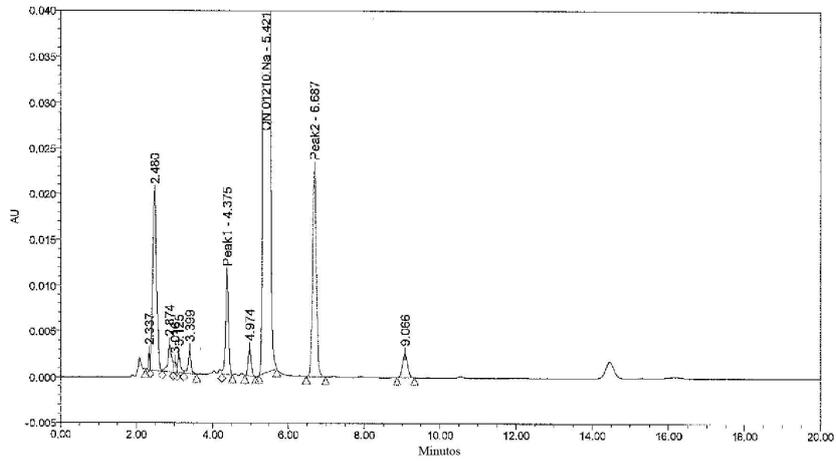


**Figura 3**

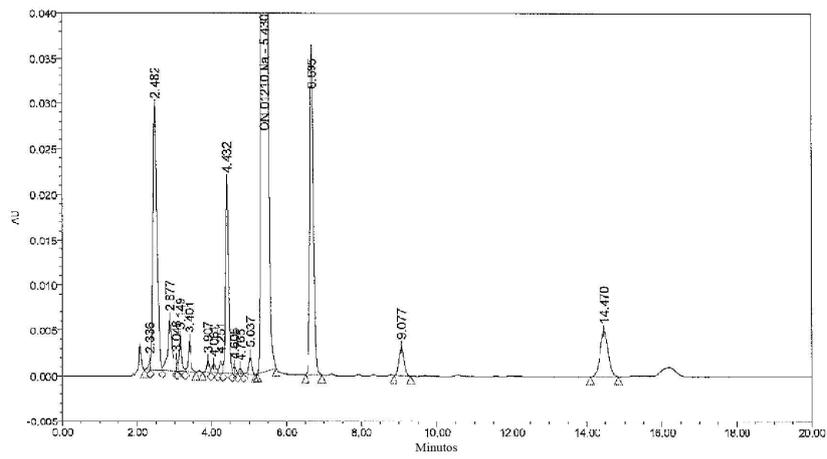
**Formulación A (ON 1210 NA sin Vitamina E TPGS), Tiempo 0, 25°C / 60%RH**



**Formulación A (ON 1210 NA sin Vitamina E TPGS), Tiempo 3 meses, 25°C / 60%RH**

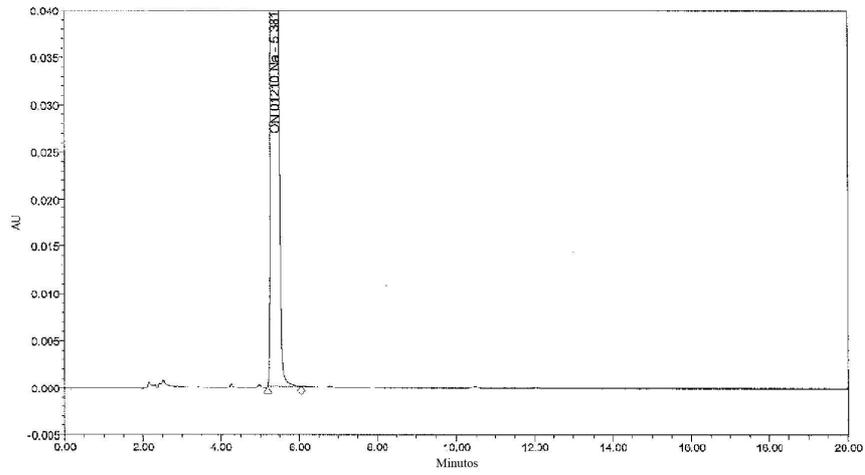


**Formulación A (ON 1210 Na sin Vitamina E TPGS), Tiempo 3 meses, 40°C / 75% RH**

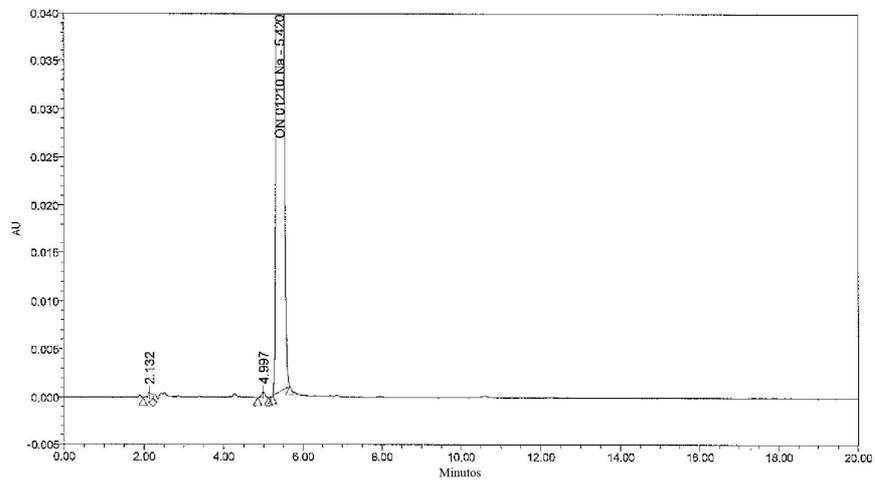


**Figura 4**

**Formulación B (ON 1210 Na con Vitamina E TPGS), Tiempo 0, 25°C / 60% RH**



**Formulación B (ON 1210 Na con Vitamina E TPGS), Tiempo 3 meses, 25°C / 60% RH**



**Formulación B (ON 1210 Na con Vitamina E TPGS), Tiempo 3 meses, 40°C / 75% RH**

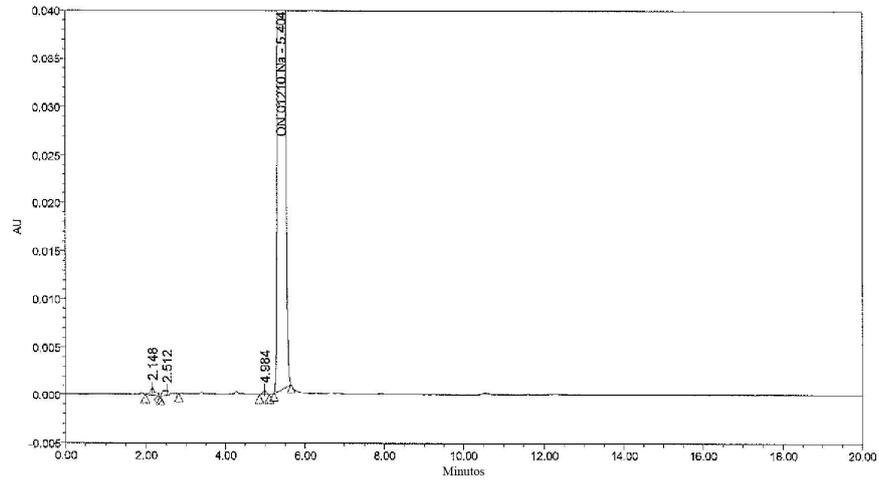


Figura 5

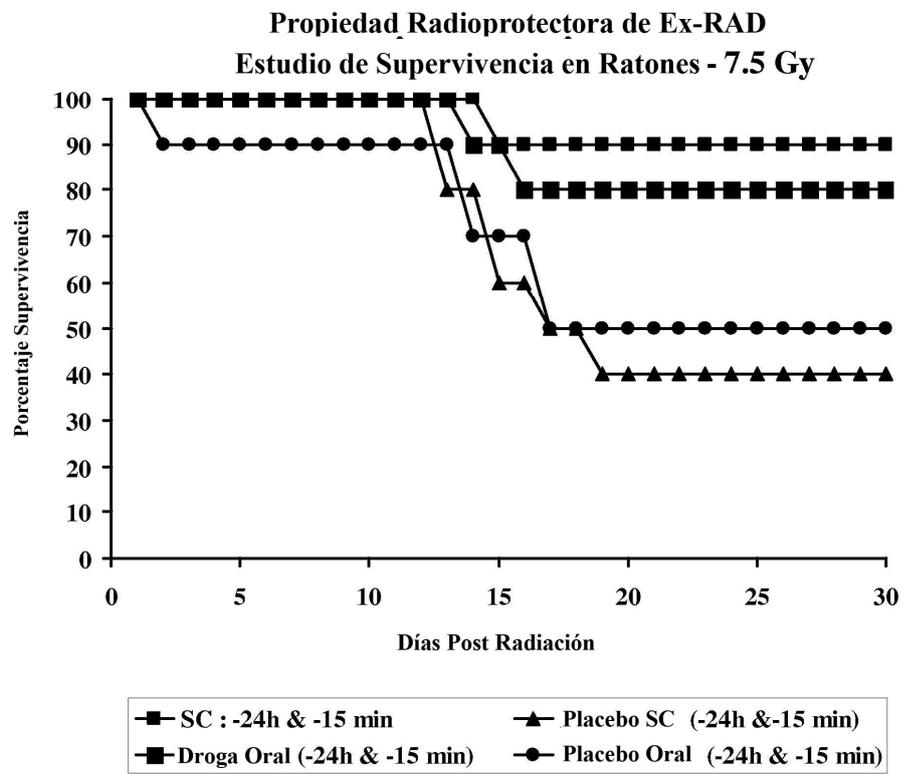


Figura 6

