

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 513**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2011 E 11701392 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2525796**

54 Título: **Solución acuosa que comprende 3-quinuclidinona para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, autoinmunes y cardíacas**

30 Prioridad:

21.01.2010 US 296964 P
21.01.2010 EP 10151326

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2016

73 Titular/es:

APREA AB (100.0%)
Nobels väg 3
171 65 Solna, SE

72 Inventor/es:

BYSTRÖM, STYRBJÖRN;
LILJEBRIS, CHARLOTTA y
CARAM-LELHAM, NINUS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 578 513 T3

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

DESCRIPCIÓN

Solución acuosa que comprende 3-quinuclidinona para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, autoinmunes y cardíacas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una formulación de un derivado de quinuclidinona y a un método para preparar dicha formulación, así como al uso de dicha formulación.

Antecedentes de la invención

- 10 En el Documento WO05/090341 se describen derivados de 3-quinuclidinona para uso en el tratamiento de diversos trastornos, tales como, por ejemplo, enfermedades hiperproliferativas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas. Similarmente, en los Documentos WO04/084893, WO02/024692 y WO03/070250 se describen derivados de 3-quinuclidinona para uso especialmente en el tratamiento de enfermedades tumorales.

- 15 En el Documento WO05/090341 se menciona que se puede preparar una composición de las quinuclidinonas descritas en el documento para cualquier vía de administración, por ejemplo, para administración oral, intravenosa, cutánea o subcutánea, nasal, intramuscular o intraperitoneal, y que la naturaleza exacta del vehículo u otro material dependerán de la vía de administración. También se indica que, para una administración parenteral, se emplea una disolución acuosa parenteralmente aceptable que está exenta de pirógenos y tiene el pH, la isotonicidad y la estabilidad requeridas.

- 20 En H. Shi et al., "In vitro and in vivo cytotoxic effects of PRIMA-1 on hepatocellular carcinoma cells expressing mutant p53ser249", CARCINOGENESIS, volumen 29, número 7, 18 de noviembre de 2007, páginas 1428-1434, se describe una composición líquida que comprende una disolución acuosa de 2,2-dihidroximetil-quinuclidin-3-ona en PBS, que fue inyectada a ratones previamente tratados con células Hep3B de carcinoma hepatocelular (249/6 clones estables). Es de conocimiento general que una disolución de PBS tiene un pH de 7,4.

- 25 Sin embargo, los presentes inventores hallaron que, en una disolución acuosa líquida, tal como una útil para administración parenteral (es decir, que tiene en general un pH de 6,5-7,5) o la correspondiente disolución madre para preparar una disolución parenteralmente administrable, los compuestos de la invención tenían una estabilidad inaceptablemente pequeña, formándose productos de degradación en sólo unas pocas horas después de la solubilización. Esta falta de estabilidad química en una disolución líquida resultó bastante inesperada para los compuestos descritos en los anteriormente mencionados documentos de la técnica previa.

Sumario de la invención

- 30 Un objeto de acuerdo con la presente invención es proporcionar una formulación de derivados de 3-quinuclidinona como los definidos en esta memoria, que tenga un tiempo de conservación mejorado, en particular en comparación con formulaciones de la técnica previa.

- 35 Otro objeto de acuerdo con la invención es proporcionar una formulación con tiempo de conservación mejorado que comprenda derivados de 3-quinuclidinona como los definidos en esta memoria, que sea útil en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedades hiperproliferativas, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas, teniendo dicha formulación un tiempo de conservación mejorado, en particular en comparación con formulaciones de la técnica previa.

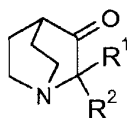
Aún otro objeto es proporcionar una formulación líquida que contenga un derivado de 3-quinuclidinona como el definido en esta memoria, en donde el derivado de 3-quinuclidinona tiene un índice de degradación reducido.

- 40 Otro objeto de la invención es proporcionar una formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas, conteniendo dicha formulación un derivado de 3-quinuclidinona como el definido más adelante en esta memoria y teniendo dicha formulación un tiempo de conservación mejorado, en particular en comparación con formulaciones de la técnica previa.

- 45 Otro objeto de la invención es proporcionar una formulación que permita el almacenamiento prolongado de un derivado de 3-quinuclidinona como el definido en esta memoria.

Otro objeto de la invención es proporcionar un método para preparar una formulación de acuerdo con la invención.

En una realización particular, la presente invención proporciona una formulación que es una disolución acuosa de un derivado de 3-quinuclidinona de acuerdo con la fórmula (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

5 R¹ es seleccionado de entre H y -CH₂-O-R³;

R² es -CH₂-O-R³; y

cada R³ es independientemente seleccionado de entre H y metilo; y

al menos un agente regulador del pH en una cantidad tal que proporciona a la disolución acuosa un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0.

10 En una realización, la formulación es una formulación farmacéutica. De esta manera, se proporciona una formulación líquida como la definida en esta memoria para uso en terapia.

En una realización, la formulación es una disolución madre que permite un almacenamiento a largo plazo de un derivado de 3-quinuclidinona de fórmula (I) disuelto en ella.

15 En una realización, el derivado de 3-quinuclidinona de fórmula (I) comprendido en la formulación de la invención es útil en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas, en particular en el tratamiento del cáncer.

20 En una realización más, se proporciona una formulación líquida de un derivado de 3-quinuclidinona como el definido en esta memoria para uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer, una enfermedad autoinmune o una enfermedad cardíaca.

Otra realización se refiere al uso de una formulación líquida de una 3-quinuclidinona como la definida en esta memoria para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, tal como cáncer, una enfermedad autoinmune o una enfermedad cardíaca.

25 En una realización más, se proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico, que comprende la administración, preferiblemente la administración parenteral, de una cantidad eficaz de una composición de la presente invención a un mamífero que la necesita.

30 En una realización más, se proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico, que comprende la administración, preferiblemente la administración parenteral, de una cantidad eficaz de una composición preparada mediante el uso de una formulación líquida de acuerdo con la presente invención a un mamífero que la necesita.

35 Además, se proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico mediado por un crecimiento celular anormal, que comprende administrar a un mamífero, parenteral u oralmente, una cantidad eficaz de una composición de la presente invención o una composición preparada mediante el uso de una formulación líquida de acuerdo con la presente invención.

En una realización particular, se proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de un estado patofisiológico mediado por un crecimiento celular anormal, que comprende administrar, parenteral u oralmente, una cantidad eficaz de una composición de la presente invención a un mamífero que necesita una intervención terapéutica para controlar el estado patofisiológico, mediante lo cual se controla el crecimiento celular anormal.

40 También se proporciona un método para preparar la formulación líquida de la invención, que comprende añadir a una fase acuosa un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente al menos un agente terapéuticamente activo más, y un agente regulador del pH en una cantidad que proporcione a la composición un pH de 3,0 a 5,0.

45 Otras realizaciones de la invención son como se describen más adelante en esta memoria y como se definen en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

5 En la Figura 1 se muestra el volumen de tumores xenoinjertados mutantes para p53 en ratones SCID, tratados intravenosamente con 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona (APR-246) o con PBS (el vehículo, testigo) en una dosis de 100 mg/kg dos veces al día y 3-4 días/semana. Como se puede ver, al final del periodo de tratamiento el volumen tumoral medio en los animales testigo era más de tres veces mayor que en los animales tratados con APR-246. Las diferencias en los volúmenes tumorales se analizaron utilizando la prueba de Mann-Whitney. Se halló un efecto anticanceroso estadísticamente significativo.

En la Figura 2 se muestra el efecto de APR-246 sobre células MV-4-11 de AML en el modelo de fibra hueca *in vivo*. Los datos se muestran como valor medio \pm error estándar de la media ($n = 7-8$).

10 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina otra cosa, todas las expresiones técnicas y científicas empleadas en esta memoria tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención.

15 De este modo, a menos que se indique otra cosa, una "disolución madre" se refiere a una disolución generalmente concentrada que será diluida hasta cierta concentración menor para su uso propiamente dicho. Como es sabido por la persona con experiencia normal en la técnica, las disoluciones madre se emplean, por ejemplo, para ahorrar tiempo de preparación, conservar materiales, reducir espacio de almacenamiento y mejorar la precisión con la que se preparan disoluciones de trabajo.

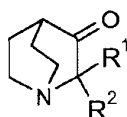
Por "tiempo de conservación" se quiere significar el periodo de tiempo que se puede almacenar un producto sin que llegue a ser inadecuado para uso o consumo.

20 De acuerdo con la presente invención, se ha hallado sorprendentemente que, en una disolución acuosa que tiene un pH de a lo sumo aproximadamente 5,0, la estabilidad química de las 3-quinuclidinonas a las que se hizo anteriormente referencia en esta memoria está sustancialmente aumentada. En realidad, se ha hallado que, en algunos casos, el índice de degradación disminuye en un factor superior a 10^3 en comparación con las correspondientes disoluciones de mayor pH.

25 En consecuencia, la presente invención proporciona una composición que comprende una disolución acuosa de un derivado de 3-quinuclidinona como el definido en esta memoria, en donde la disolución acuosa tiene un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0, preferiblemente a aproximadamente 4,7 o a aproximadamente 4,5 o a aproximadamente 4,2, por ejemplo, a aproximadamente 4,0. Por ejemplo, el pH puede variar entre un límite inferior de pH de 3,0 o 3,5 y un límite superior de pH de 5 o 4,5, y preferiblemente puede estar en el intervalo de pHs de entre 3,8 y 4,2, por ejemplo, siendo aproximadamente 4,0. Por ejemplo, el pH de la disolución acuosa de la invención puede tener un límite inferior seleccionado de un pH de aproximadamente 3,0 o aproximadamente 3,2, por ejemplo, aproximadamente 3,4, tal como aproximadamente 3,6 o aproximadamente 3,8, y un límite superior de aproximadamente 5,0 o aproximadamente 4,7 o aproximadamente 4,5 o aproximadamente 4,2, por ejemplo, aproximadamente 4,0.

35 En el pH de la invención, la estabilidad química frente a la degradación del derivado de 3-quinuclidinona de fórmula (I) disuelto en la disolución acuosa de la invención está sustancialmente mejorada en comparación con la estabilidad del compuesto en una disolución acuosa de acuerdo con la técnica previa. En realidad, una disolución acuosa de un derivado de 3-quinuclidinona de acuerdo con la invención puede tener un tiempo de conservación de 24 meses, o incluso más, a 2-8 °C.

40 El derivado de 3-quinuclidinona presente en la formulación de la invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

45 en donde:

R¹ es seleccionado de entre H y -CH₂-O-R³;

R² es -CH₂-O-R³; y

cada R³ es independientemente seleccionado de entre H y metilo.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) puede ser, por ejemplo, una sal por adición de ácido, de un ácido mineral inorgánico o de un ácido orgánico.

5 En un compuesto de fórmula (I), R¹ es seleccionado de entre H y -CH₂-O-R³.

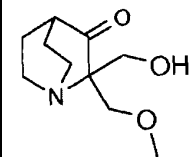
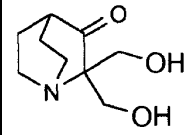
En una realización, R¹ es H y R² es -CH₂-O-R³.

En una realización, tanto R¹ como R² son -CH₂-O-R³.

En una realización, tanto R¹ como R² son -CH₂-O-R³ y cada R³ es independientemente seleccionado de entre H y metilo.

10 En otra realización, el derivado de 3-quinuclidinona de la invención es seleccionado de entre los representados en la Tabla 1:

Tabla 1: Compuestos de fórmula (I)

Fórmula estructural	Nombre químico
	2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona
	2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona

15 En una realización, el derivado de 3-quinuclidinona de la invención, es decir, el compuesto de fórmula (I), es seleccionado de entre 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona y 2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) es 2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 En una realización, la formulación es una disolución madre y, preferiblemente, es una formulación farmacéutica en forma de una disolución madre concentrada. La formulación es preferiblemente estéril, y esta esterilidad se puede alcanzar mediante métodos de esterilización conocidos tales como filtración, lo que permite un almacenamiento a largo plazo sin deterioro esencial alguno del compuesto de la invención, por ejemplo, mediante una reacción química de degradación, y sin formación esencial de productos de degradación.

La formulación de acuerdo con la invención puede ser empleada, por ejemplo, para administración a un paciente que la necesita por inyección directa o preferentemente diluida con disoluciones inyectables para infusión intravenosa apropiadas.

30 La formulación de acuerdo con la invención puede ser también empleada, tal cual o diluida, por ejemplo, en otra investigación sobre el derivado de 3-quinuclidinona contenido en ella, tal como mediante ensayos *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, mediante administración a un animal de laboratorio, tal como un ratón, una rata, un conejo o un perro.

35 En una realización, la formulación de acuerdo con la invención es una disolución acuosa del derivado de 3-quinuclidinona de fórmula (I) como el definido en esta memoria, en donde dicho derivado está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, particularmente en el intervalo de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, y especialmente en el intervalo de

aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml de la formulación.

La formulación de la presente invención puede ser diluida antes de su uso, por ejemplo, su administración a un paciente. El factor de dilución depende de la concentración del derivado de 3-quinuclidinona en la formulación y de la cantidad requerida del compuesto necesaria para, por ejemplo, satisfacer la dosis terapéuticamente eficaz. En el caso de administración parenteral, el producto diluido final debería tener preferiblemente un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 6; más preferiblemente, el producto diluido final para administración parenteral debería tener un pH en el intervalo de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 5,5.

La formulación líquida puede contener cloruro sódico en una concentración de entre 0% y 3%, particularmente en una concentración de entre 0,5% y 1,5%, pero especialmente en una concentración de entre 0,8% y 1% en peso por volumen de la formulación.

En una realización de la invención, la 3-quinuclidinona está presente en la formulación líquida en forma de una sal por adición de ácido con uno o varios ácidos farmacéuticamente aceptables diferentes. El ácido farmacéuticamente aceptable puede ser un ácido mineral, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Como una alternativa, el ácido farmacéuticamente aceptable puede ser un ácido orgánico, por ejemplo, un ácido sulfónico o carboxílico, particularmente un ácido alquil- o aril-sulfónico o un ácido alquil- o aril-carboxílico, tal como un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico y ácido ascórbico.

Con objeto de que tenga el pH requerido, la composición de la invención contiene un agente regulador del pH. Mediante la expresión "agente regulador del pH", como se emplea en esta memoria, se quiere significar al menos un ácido orgánico o inorgánico (mineral) farmacéuticamente aceptable, o al menos un tampón de ácido farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de cualquiera de estos. De este modo, el agente regulador del pH puede ser cualquier dicho ácido o tampón, o una mezcla de ácidos o tampones, o una mezcla de ácido(s) y tampón(es). Son ejemplos de ácidos y tampones útiles los indicados en esta memoria.

Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede contener al menos un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido puede ser un ácido mineral inorgánico, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o un ácido orgánico, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico. Se contempla que la composición pueda contener uno o varios ácidos, seleccionados de entre ácidos inorgánicos y orgánicos. En una realización, el pH requerido de la formulación se alcanza mediante la adición de ácido clorhídrico.

La composición de la invención también puede comprender al menos un tampón farmacéuticamente aceptable, particularmente seleccionado del grupo de tampón cítrico, tampón de acetato y tampón de fosfato, separadamente o como una mezcla de los mismos, así como en combinación con cualquier ácido farmacéuticamente aceptable como el definido en esta memoria, por ejemplo, ácido clorhídrico.

La composición líquida de la invención es acuosa, lo que significa que contiene agua. Sin embargo, se contempla que la disolución acuosa y la fase acuosa empleadas para preparar la composición de la invención puedan también contener otros líquidos farmacéuticamente aceptables como una fase disolvente, tales como, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) y alcoholes, por ejemplo, etanol. No obstante, preferiblemente, la fase acuosa comprende principalmente agua como disolvente. Por ejemplo, la fase disolvente está compuesta por de 50 a 100% de agua, más preferiblemente al menos 80% de agua, o al menos 90% de agua, al menos 95% de agua, al menos 98% de agua o 100% de agua.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención, como se describe en esta memoria, se proporciona como una disolución madre estable, particularmente como una disolución madre concentrada para almacenamiento a largo plazo a una temperatura en el intervalo de 2-8 °C en un recipiente, particularmente un recipiente sellado y esterilizado. Por ejemplo, la composición puede comprender una disolución acuosa estable del compuesto de la invención, opcionalmente como una sal por adición de ácido, en particular una sal por adición de hidrocioruro, en agua para inyección (WFI; del inglés, *water for injection*), en una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, particularmente en el intervalo de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, pero especialmente en el intervalo de aproximadamente 75 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, y un agente regulador del pH en una cantidad tal que proporcione a la disolución un pH en el intervalo de entre 3,0 y 5,0, particularmente en el intervalo de entre 3,2 y 4,7, por ejemplo, de entre 3,5 y 4,5, especialmente en el intervalo de entre 3,8 y 4,2, por ejemplo, un pH de aproximadamente 4,0. Por ejemplo, el pH de la disolución madre puede tener un límite inferior seleccionado de un pH de aproximadamente 3,0 o aproximadamente 3,2, por ejemplo, aproximadamente 3,4, tal como aproximadamente 3,6 o aproximadamente 3,8, y un límite superior de aproximadamente 5,0 o aproximadamente 4,7 o aproximadamente 4,5 o aproximadamente 4,2, por ejemplo,

aproximadamente 4,0.

La presente invención también proporciona un método para preparar una formulación de un compuesto de acuerdo con la invención. En general, el método comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente regulador del pH con una fase acuosa. En este método, el pH de la fase acuosa se ajusta en un intervalo deseado añadiendo el agente regulador del pH, como se define en esta memoria, antes o después de añadir el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el pH de la fase acuosa se ajusta a un valor inferior a 6, por ejemplo, inferior a 5 o inferior a 4,5, antes de añadir el compuesto de fórmula (I), después de lo cual se añade el compuesto de fórmula (I). El pH puede ser luego ajustado de nuevo para asegurar que la composición tiene el valor de pH deseado de acuerdo con la invención. Sin embargo, aun cuando menos preferido, también se puede añadir el compuesto de fórmula (I) a la fase acuosa antes de que se añada cualquier agente regulador del pH, y posteriormente se ajusta el pH de la formulación líquida en el intervalo deseado añadiendo el agente regulador del pH.

Preferiblemente, el pH de la fase líquida se mantiene por debajo de 6, por ejemplo, por debajo de 5,0 o por debajo de 4,5, por ejemplo, en el intervalo de 3,0 a 6,0, durante la mayor parte del proceso de preparación y, más preferiblemente, durante todo el proceso de preparación.

En una realización, el método para preparar una formulación líquida de la invención comprende preparar una fase acuosa que tenga un pH por debajo de 6,0 y mezclar un compuesto de fórmula (I) en porciones progresivas, con adición de porciones progresivas de agente regulador del pH, si fuera necesario, para mantener el pH de la formulación líquida por debajo de 6,0, por ejemplo, por debajo de 5 o por debajo de 4,5, preferiblemente durante todo el proceso de preparación.

El pH de la formulación acuosa puede ser continua o intermitentemente medido durante el proceso de preparación.

Además, otros componentes pueden ser añadidos a, o estar presentes en, la fase acuosa, tales como sales inorgánicas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, NaCl, conservantes u otros compuestos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, otros ingredientes terapéuticamente activos, tales como agentes citostáticos, particularmente cisplatino, daunorrubicina, cerubidina, citarabina y fludarabina.

En una realización, se añade NaCl a la fase acuosa en una cantidad que proporcione una composición líquida final como la anteriormente definida en esta memoria, que contenga NaCl en una concentración de entre 0% y 3%, particularmente en una concentración de entre 0,5% y 1,5%, pero especialmente en una concentración de entre 0,8% y 1% en peso por volumen de la formulación.

En una realización, la composición de acuerdo con la invención es una formulación estéril. En este caso, la esterilización de la composición de acuerdo con la invención puede ser llevada a cabo haciendo pasar la formulación, por ejemplo, una disolución madre formulada, a través de un filtro estéril con un tamaño nominal de poro de 0,2 μm hasta un recipiente limpiado y esterilizado.

De este modo, el método de la invención también puede comprender una operación de esterilización de la formulación líquida y una operación de carga de la formulación en recipientes estériles y tapadura de los recipientes.

La composición de acuerdo con la invención puede ser proporcionada como una disolución para inyección lista para usar, en donde una formulación líquida de la invención, por ejemplo, una disolución madre, es llevada hasta el volumen deseado mediante la adición de uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como los seleccionados del grupo que consiste en WFI, una disolución de glucosa, una disolución de electrolitos que contiene aminoácidos, lípidos, vitaminas y otros minerales, disolución de Ringer, disolución de Hartmann, o una disolución de cloruro sódico en forma de una disolución isotónica, hipotónica o hipertónica. Un ejemplo de dicha disolución farmacéuticamente aceptable es Baxter Viaflo, 9 mg/ml.

En una realización, un compuesto o agente biológicamente activo adicional puede estar presente en, o se puede añadir a, la composición de acuerdo con la invención. Por ejemplo, en el caso de que la formulación de acuerdo con la invención vaya a ser administrada como un fluido para infusión, se puede añadir un ingrediente terapéuticamente activo adicional al fluido antes de la administración al paciente. Los agentes citostáticos convencionales, particularmente cisplatino, daunorrubicina, cerubidina, citarabina y fludarabina, son ejemplos de dichos ingredientes terapéuticamente activos.

La composición de la invención es útil para el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedades hiperproliferativas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas. El cáncer es un ejemplo de enfermedad hiperproliferativa. Para la finalidad de la presente invención, la esclerodermia y la artritis reumatoide son ejemplos de enfermedades autoinmunes, y el infarto de miocardio es un ejemplo de enfermedad cardíaca.

En las solicitudes PCT WO05/090341, WO04/084893, WO02/024692 y WO03/070250 se ha demostrado la actividad

terapéutica de compuestos de fórmula (I).

- De esta manera, en los Documentos WO02/024692 y WO03/070250 se describe el uso de compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de, por ejemplo, cánceres mediados por p53 mutante. El osteosarcoma, el adenocarcinoma pulmonar, el linfoma de Burkitt, el carcinoma ovárico y el carcinoma de colon son ejemplos de tales cánceres.
- 5 También se cree que los compuestos de fórmula (I), en virtud de su capacidad para restablecer la función inductora de apoptosis de p53, son útiles en el tratamiento de otras enfermedades mediadas por p53 mutante, tales como, por ejemplo, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren [por ejemplo, Yamanishi Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99 (15): 10.025-30 (2002); Inazuka M. et al., Rheumatology 39 (3): 262-6 (2000); Firestein G. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 30;94 (20): 10.895-900 (1997); y Tapinos N. I. et al.,
- 10 Arthritis Rheum. 42 (7): 1466-72 (1999)], y enfermedades cardíacas tales como la cardiomiopatía idiopática hereditaria (por ejemplo, Gudkova A. et al. en "Identification of the TP53 tumor suppressor mutations in patients with family idiopathic cardiomyopathy", Abstract at the International Congress of the European Society of Pathology, 19-21 de mayo de 2002, Baveno, Lago Maggiore, Italia).
- En el Documento WO04/084893 se describe el uso de compuestos de fórmula (I), por ejemplo, 2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona, en el tratamiento del melanoma maligno y de estados patológicos en que está implicada una angiogénesis indeseada.
- 15 En el Documento WO05/090341 se mostraron los efectos antiproliferativos e inductores de apoptosis de unos compuestos de fórmula (I) en un ensayo *in vitro* en que se utilizaba una línea celular de carcinoma pulmonar humano.
- 20 La actividad terapéutica del compuesto 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona (al que también se hace referencia como APR-246 en esta memoria) en el tratamiento de diversos cánceres ha sido mostrada mediante ensayos *in vitro* usando diversas líneas celulares de cáncer; véase la Tabla 2, en la que se muestran los valores de IC₅₀ de APR-246 en varios tipos de células cancerosas.

Tabla 2: Efecto de APR-246 sobre la viabilidad celular en diversas líneas celulares de cáncer

Tipo de cáncer	Tipo celular	IC ₅₀ (µM)
Osteosarcoma	SaOS-2	27 ± 5 (n = 35)
Osteosarcoma	SaOS-2-His273	14 ± 3 (n = 37)
Osteosarcoma	U-2OS	15 ± 4 (n = 5)
Carcinoma ductal de mama	BT-474	3 ± 2 (n = 2)
Adenocarcinoma de mama	MCF-7	15 ± 1 (n = 3)
Adenocarcinoma de mama	MDA-MB-231	18 ± 5 (n = 6)
Adenocarcinoma de próstata	PC3-puro	27 ± 3 (n = 3)
Adenocarcinoma de próstata	PC3-175	23 ± 7 (n = 3)
Carcinoma de próstata	22Rv1	10 ± 0,6 (n = 3)
Adenocarcinoma colorrectal	HT-29	25 ± 5 (n = 6)
Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	H1299	16 ± 7 (n = 6)
Carcinoma pulmonar de células no pequeñas	H1299-His175	14 ± 8 (n = 6)
Leucemia mielomonocítica aguda	KBM3	7 ± 1 (n = 6)

En la Tabla 2 se muestran los resultados como valor medio \pm desviación estándar; los valores de IC₅₀ se calculan como la media de los valores de IC₅₀ en los experimentos individuales.

5 Además, estudios *in vivo* indican que los compuestos de fórmula (I) presentan una acusada actividad anticancerosa. De este modo, experimentos de xenoinjerto *in vivo* en ratones han mostrado que los compuestos de fórmula (I) producen un efecto anticanceroso significativo. En realidad, experimentos de xenoinjerto *in vivo* con células SaOS-2-His273 de osteosarcoma con p53 mutante (Figura 1) demostraron que compuestos de la invención presentan un efecto anticanceroso estadísticamente significativo.

10 Además, experimentos *in vivo* utilizando el modelo de fibra hueca en ratón con 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona indican que compuestos de la invención ejercen un efecto antileucémico significativo. Estos experimentos se llevaron a cabo usando el modelo de fibra hueca en ratón *in vivo* (para una corta descripción del modelo, véase el sitio web de Internet http://dtp.nci.nih.gov/timeline/noflash/milestones/M13_hollow_fiber.htm).

15 Como se muestra en la Figura 2, al final del experimento el crecimiento neto de células leucémicas (células MV-4-11 de AML) era aproximadamente 25% (en número) en los ratones sólo tratados con vehículo (testigo). Por otro lado, en los ratones tratados con el compuesto de la invención, el crecimiento neto de células leucémicas fue aproximadamente -25% al final del experimento, es decir, el número de células leucémicas había disminuido eficazmente.

20 A la vista de los datos anteriores, se considera que la composición de la presente invención será útil en el tratamiento de diversos trastornos como los anteriormente mencionados en esta memoria, por ejemplo, osteosarcoma, adenocarcinoma de pulmón, linfoma de Burkitt, carcinoma ovárico, carcinoma de colon, melanoma maligno, osteosarcoma, carcinoma ductal de mama, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de próstata, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, leucemia, leucemia mielomonocítica aguda, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, y enfermedades cardíacas tales como cardiomiopatía idiopática hereditaria.

25 **Ejemplos**

A continuación se explicarán ejemplos específicos de la invención con mayor detalle y se proporcionarán ejemplos específicos de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1

Estudios de estabilidad de APR-246 en un sistema acuoso con diferentes pHs

30 Se prepararon diversas formulaciones acuosas de APR-246 y de la sal de APR-246 por adición de ácido clorhídrico y se examinaron en cuanto a su estabilidad. El APR-246 es fácilmente soluble en disoluciones acuosas, y el pKa de APR-246 proporciona disoluciones acuosas alcalinas con un pH de aproximadamente 9 a 9,5.

Se observó que APR-246 experimentaba degradación en disoluciones acuosas no sólo a temperatura ambiental sino también a menores temperaturas independientemente del perfil de concentración.

35 Durante el desarrollo de la formulación se halló que la estabilidad de APR-246 en disolución depende del pH y la temperatura. La estabilidad aumenta al disminuir el pH. Para establecer un pH adecuado para APR-246 con respecto a la estabilidad, se llevaron a cabo estudios con la sustancia farmacológica en diferentes disoluciones con diferentes pHs.

40 En la Tabla 3 se presentan los resultados resumidos. Bajo estos sistemas modelo, las formulaciones con un pH superior a 6 mostraron problemas de estabilidad. Los análisis por HPLC revelaron además nuevos picos que representaban productos de degradación de APR-246.

Tabla 3: Contenido de APR-246 (%) en disoluciones con diferentes pHs después de 48 horas

pH	pH de 4		pH de 5		pH de 6		pH de 7		pH de 9	
	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C
8-120 mg/ml en agua	99,4	99,3	99,2	99,0	98,6	93,0	92,4	89,5 ¹	89,1	88,9 ²

18 mg/ml en disolución salina	99,6	99,5	99,3	99,3	98,0	92,6	88,7	88,5 ¹	86,8	88,1 ³
--------------------------------------	------	------	------	------	------	------	------	-------------------	------	-------------------

¹ El estudio se interrumpió después de 12 horas; ² el estudio se interrumpió después de 9 horas; ³ el estudio se interrumpió después de 6 horas.

Ejemplo 2

Estudios de estabilidad de APR-246 en un sistema tampón

- 5 Para elucidar más la estabilidad en disolución acuosa y evaluar la necesidad de que la disolución sea tamponada, se han llevado a cabo estudios con APR-246 en disolución salina con y sin tampón de citrato. En la Tabla 4 se presentan los resultados resumidos. Los resultados indican que la degradación aumenta con el pH y la temperatura. También se muestra que no es necesario que la disolución sea tamponada; el pH es suficientemente estable sin tampón.
- 10 Tabla 4: Estabilidad de APR-246 en disolución con y sin tampón

Formulación	HPLC (porcentaje de área del componente principal, no ajustado para el blanco)					
		40 °C				25 °C
	Inicio	1 semana	2 semanas	3 semanas	4 semanas	4 semanas
A: NaCl (9 mg/ml) HCl (pH de 4)	96%	95%	93%	93%	94%	96%
B: NaCl (9 mg/ml) citrato-Na 25 mM (pH de 4,5)	94% ¹	83% ¹	87% ¹	88% ¹	87% ¹	94% ¹
C: NaCl (9 mg/ml) citrato-Na 25 mM (pH de 4)	94% ¹	92% ¹	92% ¹	92% ¹	91% ¹	95% ¹

¹ El pico de tampón de citrato resulta eluido al mismo tiempo que el pico 2 de degradación.

Basándose en los resultados combinados de estos estudios, se concluye que una disolución acuosa madre de APR-246 en WFI con una concentración salina de entre 0,5% y 1,0% y con un pH en el intervalo de entre 3,5 y 4,5, por ejemplo, un pH de 4, es ventajosa para una formulación clínica.

- 15 A partir del sistema modelo descrito se concluyó además que las formulaciones estándares son sensibles a la esterilización térmica normal. En vez de ésta, la esterilización se llevó a cabo filtrando la formulación de producto final a través de un filtro estéril con un tamaño de poro nominal de 0,2 µm en un recipiente limpiado y esterilizado. La disolución así esterilizada puede ser luego distribuida en viales de vidrio limpios, estériles y exentos de pirógenos, de tamaño apropiado, antes de la tapadura de los viales. La fabricación fue en conformidad con las normas actuales sobre Buenas Prácticas de Fabricación.
- 20

Ejemplo 3

Estudios sobre la estabilidad a largo plazo de APR-246 en un sistema acuoso

- 25 Se fabricaron disoluciones madre de APR-246 en una concentración de aproximadamente 150 mg/ml en un pH de 3,9. El producto acabado consistía en 21,5 – 22,0 ml de producto farmacológico asépticamente cargado en viales de vidrio previamente esterilizados de 50 ml de capacidad. La fabricación fue en conformidad con las normas de Buenas Prácticas de Fabricación. En la Tabla 5 se presentan los resultados resumidos de dos lotes.

Tabla 5: Ensayo de estabilidad de APR-246 (150 mg/ml) en un sistema acuoso con un pH de 3,9-4,0

Nº de lote	T (°C)	Contenido de APR-246 en disolución (%)						
		Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
1	5 °C	99,5	99,6	99,3	99,4	99,3	99,3	98,9
1	25 °C	99,5	99,2	98,7 ¹	97,2 ¹	n.a.	96,3 ¹	Interrumpido
1	40 °C	99,5	97,2	94,0 ¹	Interrumpido ¹			
2	5 °C	99,8	99,5	99,7	99,6	99,6	99,6	n.a.
2	25 °C	99,8	99,2	98,6 ¹	98,0 ¹	98,0 ¹	Interrumpido ¹	

¹ Formación de sólidos.

n.a. = no analizado.

Los datos de estabilidad a largo plazo del APR-246 formulado del modo descrito en esta memoria para uso clínico indican que APR-246 es estable en la formulación de la invención, y se espera que no haya una degradación significativa a lo largo de un periodo de dos años cuando el producto sea almacenado a 2-8 °C.

Ejemplo 4

Formulación de una disolución madre estable de APR-246 que contiene 150 mg/ml en un pH de 3,9

A una mezcla de HCl acuoso (1890 g, 5,03 M) y WFI (7960 g) en un recipiente esterilizado de 25 l de capacidad provisto de una sonda de pH para control del pH, se añadió NaCl (105 g) mientras se agitaba a temperatura ambiental. Una vez que el NaCl estuvo totalmente disuelto, se añadió APR-246 (1747 g) en porciones a la disolución agitada, lo que dio lugar a un pH de 4,75. Se añadió HCl acuoso (11,1 ml, 5,03 M) en pequeñas porciones para dar lugar al ajuste del pH a un valor de 4,0. Se añadió finalmente APR-246 (3,0 g) a la mezcla y se ajustó el pH resultante de 4,40 a 3,9 mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso (3,5 ml, 5,03 M). Finalmente se añadió WFI (484 g) a la mezcla mientras se agitaba durante 5 minutos más.

La disolución madre fue filtrada a través de un filtro Opticap XL4 (1,0/0,5 µm) en recipientes de vidrio limpios y fue luego adicionalmente filtrada a través de un filtro Kleenpak KA1 (0,22 µm) en un recipiente estéril (zona de clase B). La distribución en los viales estériles y la tapadura con tapas/tapones estériles se llevaron a cabo bajo condiciones asépticas (zona de clase A). Se examinaron los filtros en cuanto a su integridad y se tomaron muestras (viales) de la producción para los análisis de ensayo y esterilidad así como para la prueba de estabilidad. Utilizando el protocolo descrito en esta memoria se fabricaron varios lotes, con los análisis de ensayo y esterilidad bien dentro de los límites especificados.

Ejemplo 5

Métodos analíticos

La cromatografía HPLC se llevó a cabo en un sistema Agilent serie 1100/1200 para HPLC utilizando una columna Purospher Star RP-18e de 5 µm (250 x 4,6 mm) a 20 °C. La temperatura de la muestra se ajustó a 5 °C mediante un termostato. La detección se llevó a cabo por medio de un detector DAD UV/Vis a 210 nm. El caudal se ajustó a 1,0 ml/min y el volumen de inyección fue 10 µl. La fase móvil empleada fue un gradiente de tampón de fosfato (A) en acetonitrilo (B): 0-5 minutos, 90% de A; 5-20 minutos, 70% de A; 20-35 minutos, 20% de A; 35-45 minutos, 90% de A. Se obtuvo la calibración utilizando disoluciones patrón de APR-246 puro, recién preparadas antes de los análisis. La adquisición de datos se llevó a cabo electrónicamente. El método ha sido validado.

Ejemplo 6

Características microbiológicas

El producto farmacológico APR-246 era un concentrado estéril para disolución para infusión. La disolución fue esterilizada por filtración de acuerdo con el método estándar de la Farmacopea Europea y fue asépticamente cargada en viales.

Se investigó la posibilidad de someter la disolución en el recipiente final a un tratamiento en autoclave, pero la

degradación resultó demasiado acusada para permitir ese proceso. En la Tabla 6 se presentan los resultados resumidos de dos lotes esterilizados a 121 °C.

Tabla 6: Resultados por HPLC-UV antes y después de someter unas disoluciones de 150 mg/ml de APR-246, pHs de 4,0 y 4,5, respectivamente, a tratamiento en autoclave (121 °C, 20 minutos)

pH de 4,0		pH de 4,5	
APR-246 (%) inicial	APR-246 (%) después de la esterilización	APR-246 (%) inicial	APR-246 (%) después de la esterilización
94,3	86	94	78,5

5

Ejemplo 7

Compatibilidad con bolsas para infusión

En este ejemplo se resumen los resultados de un estudio de compatibilidad del producto farmacológico APR-246 (disolución madre de 150 mg/ml) en seis bolsas para infusión, para confirmar las estabilidades física y química del producto farmacológico en la disolución de NaCl y la compatibilidad con bolsas para infusión y material de dispositivos de tubos. El producto farmacológico debería ser diluido con una disolución estéril de NaCl al 0,9% para infusión hasta un volumen total de 500 ml antes de la administración.

10

La duración del estudio abarca un periodo más allá de la finalización de la infusión al paciente. El estudio se diseñó para una dosis mínima de 0,15 mg/ml en el peor de los casos y una dosis máxima de 24 mg/ml en el peor de los casos.

15

El factor importante para la interacción entre el fármaco y el sistema de infusión es la relación entre la superficie de la bolsa para infusión y la cantidad de fármaco (mg/cm²), y la mínima concentración de fármaco representa el caso más acelerado para un estudio de compatibilidad. Se incluyó la concentración elevada para abarcar el intervalo de dosis y para elucidar el pH de la disolución final para infusión a lo largo de este intervalo de dosis.

20

El estudio se llevó a cabo a temperatura ambiental utilizando bolsas Baxter para infusión (Viaflo), lote número 08F22E1C. En la Tabla 7 se presenta el diseño programado.

Tabla 7: Diseño de muestras

ID de la muestra	Muestreo	Muestra
A	Día 0	150 mg/ml
X	Día 0	Líquido para infusión
B	9:30	Bolsa para infusión
C	12:00	Bolsa para infusión
D	14:30	Después de 30 minutos en tubo
E	17:00	Después de 30 minutos en tubo
F	07:30	Después de 30 minutos en tubo

Se prepararon tres bolsas para infusión para cada concentración, "alta" y "baja". Se estudió una bolsa para infusión al día, que se preparó en el momento a partir de la disolución madre de APR-246 refrigerada.

25

Concentración baja

ES 2 578 513 T3

Los resultados se presentan en la Tabla 8 y muestran una estabilidad satisfactoria a lo largo del intervalo del estudio.

Tabla 8: Ensayo de concentración baja

ID de la muestra	Tiempo (h)	APR-246 en el ensayo (mg/ml)			pH		
		Baja 1	Baja 2	Baja 3	Bajo 1	Bajo 2	Bajo 3
Baja B	0,00	n.a.	0,179	0,168	5,7	5,7	5,8
Baja C	2,50	0,174	0,179	0,167	5,7	5,6	5,7
Baja D	5,00	0,173	0,179	0,167	5,8	5,6	5,8
Baja E	7,50	0,171	0,179	0,166	5,6	5,6	5,7
Baja F	22,00	0,170	0,179	0,165	5,6	5,6	5,7
RSD ¹		1,3%	0,2%	0,6%			
Disminución en el ensayo		2%	0%	2%			

¹ La desviación estándar relativa (RSD; del inglés, *relative standard deviation*) se basa en los valores medios de las muestras B-F en las bolsas (salvo para Baja 1, donde el valor se basa en C-F).

5 n.a. = no analizado.

Concentración alta

Los resultados se presentan en la Tabla 9 y muestran una estabilidad satisfactoria a lo largo del intervalo del estudio.

Tabla 9: Ensayo y pH de concentración alta

ID de la muestra	Tiempo (h)	APR-246 en el ensayo (mg/ml)			pH		
		Alta 1	Alta 2	Alta 3	Alto 1	Alto 2	Alto 3
Alta B	0,00	20,706	21,023	20,671	4,4	4,2	4,2
Alta C	2,50	22,295	22,582	22,114	–	4,2	4,2
Alta D	5,00	22,173	22,532	22,101	4,3	4,2	4,2
Alta E	7,50	22,163	22,506	22,509	–	4,1	4,2
Alta F	22,00	22,415	22,531	21,858	4,2	4,3	4,2
RSD ¹		0,5%	0,1%	1,2%			
Disminución en el ensayo		0%	0%	1%			

¹ La desviación estándar relativa (RSD) se basa en los valores medios de las muestras C-F en las bolsas.

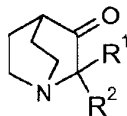
10 En conjunto, las tablas muestran que las disoluciones de concentraciones baja y alta en bolsas para infusión, preparadas a partir de la formulación líquida de APR-246 en concentración de 150 mg/ml, son estables durante al menos 22 horas.

15 De este modo, este ejemplo indica que se puede emplear una formulación líquida de la invención para preparar una disolución diluida y parenteralmente administrable que tenga una adecuada estabilidad que permita que sea manipulada y administrada de un modo práctico y seguro.

Como se ha mostrado anteriormente en esta memoria, mediante la presente invención se proporciona una composición líquida, estable frente al almacenamiento, que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se define en esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución acuosa de un compuesto de fórmula (I)



I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R¹ es seleccionado de entre H y -CH₂-O-R³;

R² es -CH₂-O-R³; y

cada R³ es independientemente seleccionado de entre H y metilo; y

10 un agente regulador del pH;

en donde la disolución acuosa tiene un pH de 3,0 a 5,0.

2. La disolución acuosa según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de entre 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona y 2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona.

15 3. La disolución acuosa según la Reivindicación 2, en donde el compuesto es 2-(hidroximetil)-2-(metoximetil)quinuclidin-3-ona.

4. La disolución acuosa según la Reivindicación 2, en donde el compuesto es 2,2-bis(hidroximetil)quinuclidin-3-ona.

5. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, que comprende al menos un agente terapéuticamente activo más.

6. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, que tiene un pH de entre 3,0 y 4,5.

20 7. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto de fórmula (I) está presente en la disolución acuosa en una concentración de 10 mg/ml a 250 mg/ml.

8. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en donde la disolución acuosa comprende NaCl en una concentración de 0 a 3% en peso por volumen.

9. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, para uso en terapia.

25 10. La disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedades hiperproliferativas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas.

11. Uso de una disolución acuosa según cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado de entre enfermedades hiperproliferativas, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardíacas.

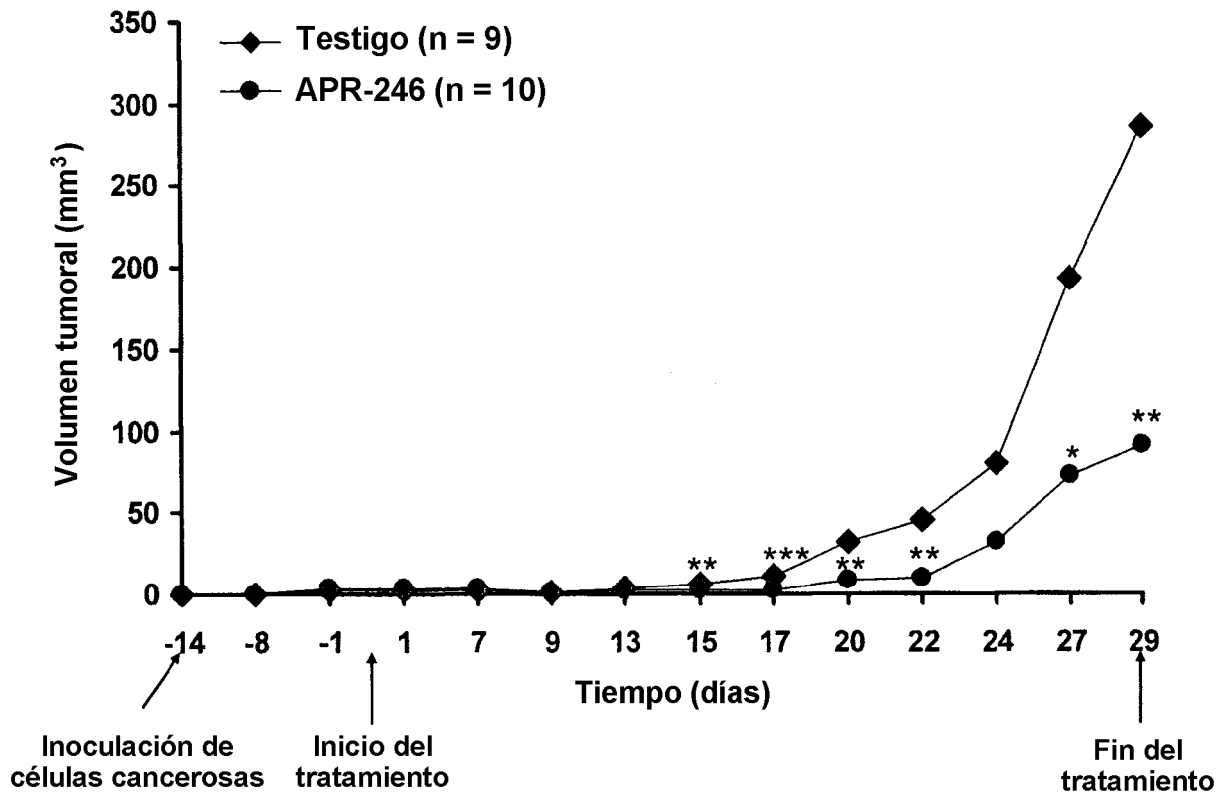


Fig. 1

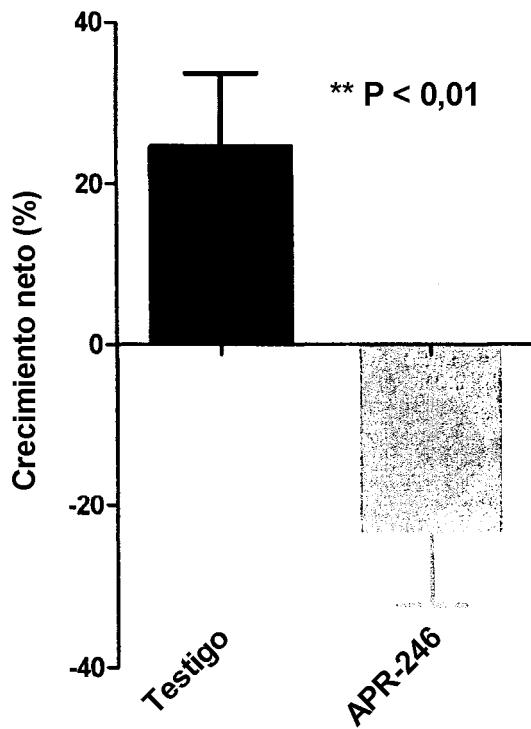


Fig. 2