

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 010**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.11.2013 PCT/EP2013/074490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14079977**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2013 E 13801495 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2922571**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que comprenden metaloporfirinas que contienen carborano**

30 Prioridad:

23.11.2012 GB 201221125

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.12.2017

73 Titular/es:

**MOREX DEVELOPMENT PARTNERS LLP
(100.0%)
21 Garlick Hill
London, Greater London EC4V 2AU, GB**

72 Inventor/es:

**BEATTIE, CHRIS;
RENNIE, JAMES y
WADSWORTH, ANNE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 646 010 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas que comprenden metaloporfirinas que contienen carborano

Campo

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden metaloporfirinas que contienen carborano que son útiles como radiosensibilizantes en la terapia de radiación para el cáncer.

Antecedentes

10 Pueden emplearse muchas estrategias para el tratamiento del cáncer. Una estrategia es el uso de radiosensibilizantes junto con la terapia de radiación. Esta estrategia por dos flancos aumenta la probabilidad de éxito de la terapia del cáncer. Los radiosensibilizantes son compuestos que cuando se administran al paciente hacen que el tumor sea más sensible a la radioterapia o actúan como un imitador del oxígeno, de modo que aumentan los radicales libres disponibles después de una radiación de ionización. Este último tipo de compuesto provoca que los mecanismos de reparación dentro de la célula se vean abrumados y se produzca la muerte celular.

15 Los radiosensibilizantes implican una administración larga por un especialista, lo cual resulta caro para la institución médica implicada en el tratamiento. Los radiosensibilizantes, en general, se administran por vía intravenosa o mediante la inyección en grandes volúmenes de fluidos que se tarda un tiempo considerable en administrar, y una única dosis puede implicar la administración a lo largo de más de un día. La naturaleza invasiva de la administración puede conducir a múltiples sitios de punción, que suponen un riesgo de infección.

20 Y lo más importante, la administración del radiosensibilizantes resulta dolorosa para el paciente. Sin embargo, para mantener los niveles terapéuticamente eficaces dentro de los tumores, los radiosensibilizantes que potencian la sensibilidad a la radiación pueden administrarse a diario. Después tiene lugar la irradiación diaria. Algunos citotóxicos que se emplean como radiosensibilizantes pueden administrarse con menos frecuencia, en general una vez cada 3-4 días o al menos una vez semanal (por ejemplo, cisplatino).

25 Comparada con la administración del radiosensibilizante, la irradiación es una etapa relativamente simple. La irradiación a menudo se realiza durante cinco días y después el paciente descansa durante dos días antes de repetir el ciclo hasta terminar el curso de tratamiento diseñado por el médico del paciente. La longitud del curso de tratamiento dependerá, entre otras cuestiones, del paciente, del tipo de cáncer y del estadio del cáncer.

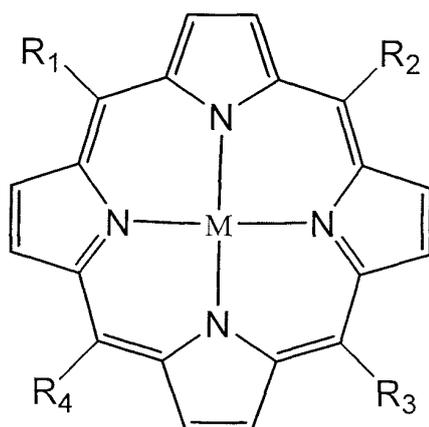
Los ejemplos de radiosensibilizantes para su uso en el tratamiento del cáncer incluyen compuestos que contienen boro y, más en concreto, los compuestos de nitroporfirina que contienen carborano descritos en el documento WO 2008/133664.

30 Los documentos US 2008/0233047 y US 2008/0131376 describen ambos compuestos de porfirina que contienen carborano y métodos para su uso en el tratamiento, la visualización y el diagnóstico de tumores. Sin embargo, se ha descubierto que estos compuestos tienen una baja solubilidad en muchos disolventes habituales. Por tanto, son necesarias composiciones farmacéuticas que comprendan compuestos de porfirina que contiene carborano a concentraciones mayores para poder administrar dosis altas de estos compuestos a lo largo de un periodo de tiempo más corto.

La invención

40 La presente invención proporciona formulaciones mejoradas de compuestos de porfirina que contiene carborano y, en particular, formulaciones que proporcionan una solubilización potenciada del compuesto de porfirina en medios acuosos. Los aspectos que no estén incluidos en el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención. Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

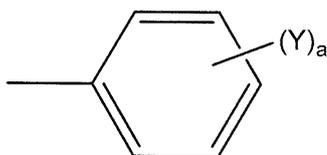
(a) un compuesto de fórmula (1):



(1)

en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan de un grupo aceptor de electrones, $-NO_2$, $-NH_2$, halógeno, o un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2)

en la que Y puede estar en posición orto, meta o para sobre los anillos de fenilo, y se selecciona de hidrógeno, un grupo hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o

un grupo hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, $-C(O)OR^5$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, nitro, amido, ureido, carbamato, $-SR^7$, $-NR^8R^9$, o poli(óxido de alquileo); o un sustituyente representado por la fórmula (3)



con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es el sustituyente representado por la fórmula (2) en la que Y representa la fórmula (3);

en la que:

15 X se selecciona de oxígeno y azufre;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan de hidrógeno e hidrocarbilo C_1 a C_4 ;

Z es un agrupamiento de carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, dentro de una estructura de jaula;

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

20 a representa un número entero de 1 a 4; y

con la condición además de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un grupo aceptor de electrones, $-NO_2$, $-NH_2$, o halógeno; y M se selecciona de dos iones hidrógeno, un único ion metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ion metálico divalente, un ion metálico trivalente, un ion metálico tetravalente, un ion metálico pentavalente, y un ion metálico hexavalente, en el que el complejo de porfirina-metal derivado de un único ion metálico monovalente tiene la carga equilibrada por un contracatión, y el complejo de porfirina-metal derivado de un ion metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, o hexavalente tiene la carga equilibrada por un número apropiado de contraaniones, dianiones, o trianiones; y

(b) un vehículo que comprende:

(i) 55-90% (en v/v) de dimetilacetamida como disolvente; y

30 (ii) 10-45% (en v/v) de un codisolvente que comprende uno o más componentes de glicol o tensioactivo farmacéuticamente aceptables.

El codisolvente en las realizaciones de la invención comprende (i) un glicol, (ii) un tensioactivo, o (iii) un glicol y un tensioactivo.

Según la invención, las composiciones farmacéuticas contienen un compuesto de fórmula general (1). En realizaciones de la invención, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un halógeno. El halógeno puede seleccionarse de cloro, flúor, bromo y yodo, y es preferiblemente bromo.

Al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 puede seleccionarse de $-\text{NO}_2$ y la fórmula (2). En ciertas realizaciones de la invención, al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan de $-\text{NO}_2$ y la fórmula (2). Por ejemplo, dos de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser $-\text{NO}_2$ y dos de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 pueden ser la fórmula (2).

En realizaciones concretas, R^1 , y R^3 son NO_2 , y R^2 y R^4 son la fórmula (2).

En realizaciones de la invención, R^1 y R^3 están en posiciones trans.

Y es, de modo adecuado, un grupo hidrocarbilo. El grupo hidrocarbilo puede ser un grupo hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono e incluye, opcionalmente, hasta tres dobles enlaces o triples enlaces. Preferiblemente, el grupo hidrocarbilo es un grupo hidrocarbilo acíclico seleccionado de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-butenilo, n-pentilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo, y eicosilo.

El grupo hidrocarbilo puede estar no sustituido o sustituido con tantos grupos hidrofílicos como pueda tolerar el grupo hidrocarbilo, preferiblemente entre 1 y 4. Preferiblemente, el grupo hidrocarbilo se selecciona de hidroxilo, alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, nitro, amido, ureido, carbamato, $-\text{SR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, y poli(óxido de alquileo). Preferiblemente, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos hidrocarbilo como se definió anteriormente, excepto que los grupos hidrocarbilo para R^5 , R^6 , R^7 , y R^9 contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Los átomos de carbono del grupo hidrocarbilo también pueden estar sustituidos con 1 a 4 heteroátomos. En la presente, los heteroátomos son O, S, N, o NR^{10} . R^{10} se selecciona de hidrógeno y grupos hidrocarbilo según se definió anteriormente. Los heteroátomos, en general, no se encuentran adyacentes y preferiblemente están separados entre sí por al menos un átomo de carbono. Preferiblemente, no existe más de un heteroátomo por cada dos átomos de carbono.

Y puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. Preferiblemente, el anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros. El anillo puede estar saturado, o puede contener tantos enlaces saturados (es decir, dobles o triples) como pueda tolerar un anillo carbocíclico.

El anillo carbocíclico saturado puede seleccionarse de anillos de ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y ciclopentano. Preferiblemente, el anillo carbocíclico saturado se selecciona de anillos de ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, y 1,3-cicloheptadieno.

Preferiblemente, Y es un anillo heterocíclico. Preferiblemente, los anillos heterocíclicos comprenden tantos heteroátomos, es decir, O, S, N, o NR^{10} , como pueda tolerar el heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4. Preferiblemente, el anillo heterocíclico no aromático saturado e insaturado se selecciona de anillos de pirrolidinilo, piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, furano, tiofeno, 1,3-oxazolidina, imidazol, y pirrol. Preferiblemente, el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con hidrocarbilo según se definió anteriormente, o con 1 a 4 grupos hidrofílicos, también según se definió anteriormente.

Y puede ser un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. Preferiblemente, el anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático puede ser un anillo bicíclico. Preferiblemente, el anillo carbocíclico se selecciona de biciclo[2.2.2.]octano, biciclo[3.1.1.]heptano, biciclo[3.3.0.]octano, y biciclo[4.3.0.]non-3-eno. Preferiblemente, el anillo heterocíclico no aromático se selecciona de 1,4-azabiciclo[2.2.2.]octano y 2-azabiciclo[3.1.1.]heptano.

Y puede ser un grupo arilo. Preferiblemente, el grupo arilo puede ser un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático. Un anillo carbocíclico aromático es preferiblemente fenilo. El anillo de arilo puede estar opcionalmente sustituido con hidrocarbilo según se definió anteriormente para producir grupos alquilarilo o arilalquilo. Preferiblemente, el grupo arilo, alquilarilo y arilalquilo puede estar sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos, según se definió anteriormente.

Y puede ser un anillo heterocíclico aromático. Preferiblemente, el anillo heterocíclico aromático comprende de 1 a 4 heteroátomos, concretamente, O, S, N, o NR^{10} . Preferiblemente, el anillo generalmente tiene 5, 6 o 7 miembros. Preferiblemente, el anillo heterocíclico aromático se selecciona de anillos de tiofeno, piridina, oxazol, tiazol, oxazina y pirazina. El anillo heterocíclico aromático puede estar sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos, también según se definió anteriormente.

Preferiblemente, cualquiera de los anteriores anillos también puede estar condensado con 1 a 3 anillos adicionales de arilo de 5, 6 o 7 miembros. Preferiblemente, los anillos condensados se seleccionan de anillos de naftaleno, antraceno, fenantreno, trifenileno, criselo, indolina, quinolina, y tetraazanaftaleno (pteridina).

Y puede ser un grupo alcoxi. Preferiblemente, el grupo alcoxi contiene una porción de hidrocarbilo según se definió anteriormente. Preferiblemente, los grupos alcoxi se seleccionan de metoxi, etoxi, propoxi, n-butoxi, t-butoxi, y dodeciloxi.

- 5 Y puede ser un poli(óxido de alquileo). Preferiblemente, el poli(óxido de alquileo) se define según la fórmula - $(\text{CH}_2)_d\text{-O}-[(\text{CH}_2)_e\text{-O}]_x(\text{CH}_2)_f\text{-O}]_y\text{-}(\text{CH}_2)_g\text{-OR}'$, en la que, independientemente, d es 0 o un número entero de 1 a 10, e es 0 o un número entero de 1 a 10, f es de 1 a 10, g es de 1 a 10, x e y son cada uno independientemente 1 o 0, y R' es H o un grupo hidrocarbilo según se definió previamente, con la condición de que cuando e es 0, entonces x es 0; cuando f es 0, entonces y es 0; cuando e no es 0, entonces x es 1; y cuando f no es 0, entonces y es 1. Preferiblemente, el poli(óxido de alquileo) es poli(óxido de etileno). El poli(óxido de etileno) se define según la
- 10 fórmula - $(\text{CH}_2)_d\text{-O}-[(\text{CH}_2)_e\text{-O}]_x(\text{CH}_2)_f\text{-O}]_y\text{-}(\text{CH}_2)_g\text{-OR}'$, en la que, independientemente, d es 0 o 2, e es 0 o 2, f es 0 o 2, g es 2, x e y son cada uno independientemente 1 o 0, y R' es H o un grupo etilo, con la condición de que cuando e es 0, entonces x es 0; cuando f es 0, entonces y es 0; cuando e no es 0, entonces x es 1; y cuando f no es 0, entonces y es 1.

En realizaciones preferidas de la invención, Y está en la posición meta.

- 15 M puede ser un ion monovalente y puede seleccionarse de Li^{+1} , Na^{+1} , K^{+1} , Cu^{+1} , Ag^{+1} , Au^{+1} , y Tl^{+1} . Preferiblemente, M es cobre. Cuando M es un único ion metálico monovalente, el anión del complejo de porfirina-metal resultante tiene su carga equilibrada por un contracatión. Preferiblemente, el contracatión se selecciona de cualquiera de los iones metálicos monovalentes anteriores, y cationes amonio y fosfonio. Preferiblemente, el contracatión se selecciona de tetrametilamonio, tetrabutilamonio, tetrafenilamonio, tetrametilfosfonio, tetrabutilfosfonio, y tetrafenilfosfonio. El contracatión puede estar unido o asociado de alguna forma con el complejo de porfirina-metal.

M puede ser un ion metálico divalente. Preferiblemente, el ion metálico divalente se selecciona de V^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ru^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , y Ba^{2+} .

M puede ser un ion metálico trivalente. Preferiblemente, el ion metálico trivalente se selecciona de Gd^{3+} , Y^{3+} , In^{3+} , Cr^{3+} , Ga^{3+} , Al^{3+} , Eu^{3+} , y Dy^{3+} .

- 25 M también puede ser un ion metálico tetravalente. Preferiblemente, el ion metálico tetravalente se selecciona de Tc^{4+} , Ge^{4+} , Sn^{4+} , y Pt^{4+} .

M puede ser un ion metálico pentavalente. Preferiblemente, el ion metálico pentavalente es Tc^{5+} .

M también puede ser un ion metálico hexavalente. Preferiblemente, el ion metálico hexavalente se selecciona de W^{6+} , Tc^{6+} , y Mo^{6+} .

- 30 Preferiblemente, M es un ion metálico divalente o trivalente.

Preferiblemente, el catión del complejo de porfirina-metal resultante tiene su carga equilibrada por un número apropiado de contraaniones, que pueden ser monoaniones, dianiones, o trianiones. Preferiblemente, un catión del complejo de porfirina-metal derivado de un ion metálico trivalente puede tener su carga equilibrada por un único contramonio, y dicho complejo derivado de un ion metálico tetravalente puede tener, preferiblemente, su carga equilibrada por un único contradianión o dos contramonio, etc.

35

Los contramonio adecuados incluyen cloruro, perclorato, sulfato, nitrato, y tetrafluoroborato. Preferiblemente, el contradianión se selecciona de óxido, sulfuro o un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina de la presente invención con la condición de que M esté ausente. Preferiblemente, el contratrianión es fosfato.

- 40 El contramonio, -dianión o -trianión puede estar unido o asociado de alguna forma con el compuesto de porfirina que contiene carborano de la presente invención. Preferiblemente, el compuesto de porfirina que contiene carborano también puede estar unido o asociado con moléculas de carga neutra, tales como moléculas de solvatación, por ejemplo, agua, acetonitrilo, metanol, etc.

- 45 M puede ser un ion metálico radiactivo del cual pueden tomarse imágenes mediante tomografía computerizada de emisión de fotones individuales ("single photon emission computed tomography", SPECT) o tomografía de emisión de positrones ("positron emission tomography", PET). Algunos ejemplos de metales radiactivos adecuados para SPECT son ^{67}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , y para PET incluyen ^{64}Cu , ^{55}Co . Preferiblemente, M es un metal radiactivo útil como producto radiofarmacéutico para terapia. Algunos ejemplos de metales radiactivos adecuados para dicha terapia incluyen ^{90}Y , ^{188}Re y ^{67}Cu .

- 50 M es, de modo adecuado, un ion metálico paramagnético que puede detectarse mediante formación de imágenes de resonancia magnética ("magnetic resonance imaging", MRI). Preferiblemente, el ion metálico paramagnético se selecciona de Mn, Fe, Co, y Gd.

Preferiblemente, R^{10} y R^{11} son hidrógeno.

Preferiblemente, r es de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente 1.

Preferiblemente, a es 2 o 1, más preferiblemente 1.

5 Z se selecciona preferiblemente de los carboranos $-C_2HB_9H_{10}$ o $-C_2HB_{10}H_{10}$, en los que $-C_2HB_9H_{10}$ es *nido* orto-, meta-, o para-carborano, y $-C_2HB_{10}H_{10}$ es *closo* orto-, meta-, o para-carborano. Z puede comprender 2 átomos de carbono y 10 átomos de boro dentro de una estructura de jaula grandal

En una realización particular, dos de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y está representado por $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$; R^{10} y R^{11} son H; r es 1; Z es $-C_2HB_{10}H_{10}$; los sustituyentes $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$ están en las posiciones meta de los anillos de fenilo; los dos R^1 - R^4 no representados por la fórmula (2) son $-NO_2$ o -Br; y los sustituyentes representados por la fórmula (2) están en la conformación cis sobre el anillo de porfirina.

10 En otra realización particular, dos de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son sustituyentes representados por la fórmula (2); a es 1; Y está representado por $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$; R^{10} y R^{11} son H; r es 1; Z es $-C_2HB_{10}H_{10}$; los sustituyentes $-X-(CR^{10}R^{11})_r-Z$ están en las posiciones meta de los anillos de fenilo; los dos R^1 - R^4 no representados por la fórmula (2) son $-NO_2$ o -Br; y los sustituyentes representados por la fórmula (2) están en la conformación trans sobre el anillo de porfirina.

15 Cuando el compuesto de porfirina requiere un contradianión, el contradianión puede ser un compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente. El compuesto de porfirina que contiene una carga negativa divalente puede ser un compuesto de porfirina que contiene carborano de la presente invención con la condición de que M esté ausente.

En una realización específica, descrita con más detalle a continuación, el compuesto es meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (= "MTL005").

20 Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden:

(a) un compuesto de fórmula (1) según las reivindicaciones, y

(b) un vehículo que comprende:

(i) 55-90% (en v/v) de N,N-dimetilacetamida como disolvente; y

25 (ii) 10-45% (en v/v) de un codisolvente que comprende uno o más componentes de glicol o de tensioactivo farmacéuticamente aceptables.

El tensioactivo puede ser catiónico, aniónico o no iónico. En realizaciones descritas con más detalle a continuación, el tensioactivo es no iónico.

30 Se ha descubierto que formulando el compuesto de fórmula (1) en un vehículo que comprende N,N-dimetilacetamida y el codisolvente, es posible mantener el compuesto de fórmula (1) en disolución y minimizar o prevenir la precipitación del compuesto cuando la composición se diluye con un diluyente acuoso, tal como las disoluciones salinas tamponadas que se emplean para infusiones, disolución salina sin tamponar, agua para inyección, vehículos que comprenden disolución salina, vehículos que comprenden dextrosa y otros vehículos que comprenden una o más sales o azúcares.

35 Así, las composiciones de la invención son particularmente adecuadas para la administración mediante infusión o inyección. Cuando se utilizan las composiciones, estas pueden infundirse, preferiblemente infundirse lenta y cuidadosamente, en un paciente antes de la irradiación. La velocidad de infusión puede modificarse y ajustarse según el paciente que se está tratando, y la velocidad cambiarse en consecuencia. Unas velocidades más lentas pueden evitar algunas reacciones adversas, por ejemplo, reacciones de dolor a una infusión demasiado rápida de un volumen grande de composición.

40 El compuesto N,N-dimetilacetamida puede denominarse por comodidad en la presente dimetilacetamida o simplemente DMA.

45 El codisolvente (ii) comprende uno o más componentes de glicol o de tensioactivo farmacéuticamente aceptables. "Farmacéuticamente aceptable" significa que los glicoles son aceptables para su uso en medicina humana y son fundamentalmente no tóxicos para seres humanos a las concentraciones en que se usan. Así, los glicoles tales como etilenglicol y dietilenglicol, que son tóxicos para los seres humanos, no se incluyen en la definición de glicoles farmacéuticamente aceptables.

Los glicoles sencillos farmacéuticamente aceptables que pueden emplearse en las composiciones de la invención incluyen propilenglicol.

50 La expresión glicoles farmacéuticamente aceptables también incluye los polietilenglicoles (opcionalmente con un intervalo de peso molecular de PEG200-600) y derivados de polietilenglicoles, tales como tetraglicol (también conocido como glicofuro, también denominado tetraetilenglicol o TTEG).

Los ejemplos de polietilenglicoles son los que existen en forma de líquidos a aproximadamente la temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C), por ejemplo, los polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de 200 a 400. Los polietilenglicoles concretos que los que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 300.

5 Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoésteres de polioxietilensorbitano; ésteres de polioxietileno de ácidos grasos hidroxilados; poloxámeros; y glicéridos polietoxilados, tales como aceite de ricino polietoxilado.

El monoéster de polioxietilensorbitano puede ser, por ejemplo, monolaurato de polioxietilensorbitano (polisorbato 20) o monooleato de polioxietilensorbitano (polisorbato 80).

Los ejemplos de ésteres de polioxietileno de ácidos grasos hidroxilados incluyen 15-hidroxiestearato de polioxietileno que puede adquirirse en el mercado como Solutol® HS15.

10 Más en concreto, el vehículo (b) puede comprender 55-85% (en v/v) del disolvente (i), y 15-45% (en v/v) del codisolvente (ii).

En una realización, el vehículo (b) comprende 58-85% (en v/v) del disolvente (i) y 15-42% (en v/v) del codisolvente (ii).

15 En otra realización, el vehículo (b) comprende 60-85% (en v/v) del disolvente (i) y 15-40% (en v/v) del codisolvente (ii).

En otra realización, el vehículo (b) comprende 65-85% (en v/v) del disolvente (i) y 15-35% (en v/v) del codisolvente (ii).

En otra realización, el vehículo (b) comprende 65-82% (en v/v) del disolvente (i) y 18-35% (en v/v) del codisolvente (ii).

20 En otra realización, el vehículo (b) comprende 68-82% (en v/v) del disolvente (i) y 18-32% (en v/v) del codisolvente (ii).

En otra realización, el vehículo (b) comprende 69-81% (en v/v) del disolvente (i) y 19-31% (en v/v) del codisolvente (ii).

En realizaciones más concretas, el codisolvente (ii) comprende:

25 (ii-a) 15-hidroxiestearato de polioxietileno; o

(ii-b) una mezcla de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y polietilenglicol; o+

(ii-c) polisorbato 20; o

(ii-d) polietilenglicol; o

(ii-e) una mezcla de polisorbato 20 y polietilenglicol; o

30 (ii-f) una mezcla de polisorbato 20 y propilenglicol; o

(ii-g) tetraglicol;

o (ii-h) una mezcla de polisorbato 20 y tetraglicol; o

(ii-i) una mezcla de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y tetraglicol;

35 en el que la cantidad de codisolvente, con relación al disolvente, puede ser como se definió en cualquiera de las anteriores realizaciones.

En una realización preferida, el codisolvente (ii) comprende 15-hidroxiestearato de polioxietileno o una mezcla de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y polietilenglicol.

40 Por ejemplo, el vehículo (b) puede comprender 68-82% (en v/v) del disolvente (i) de dimetilacetamida y 18-32% (en v/v) del codisolvente (ii), en el que el codisolvente (ii) comprende 15-hidroxiestearato de polioxietileno y, opcionalmente, polietilenglicol. En esta realización, el polietilenglicol, cuando está presente, puede constituir 1-15% (en v/v) del vehículo (b) y, más en concreto, 8-12% (en v/v) del vehículo (b).

En otra realización preferida, el vehículo (b) puede comprender 68-82% (en v/v) del disolvente (i) de dimetilacetamida y 18-32% (en v/v) del codisolvente (ii), en el que el codisolvente (ii) consiste en 15-hidroxiestearato de polioxietileno o una mezcla 2:1 (en v/v) de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y polietilenglicol.

45 En cada una de las realizaciones anteriores, las calidades concretas de polietilenglicol son los polietilenglicoles que

tienen un peso molecular promedio de 200 a 400 y, más en concreto, los que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 300.

5 El compuesto de fórmula (1) generalmente está presente en las composiciones farmacéuticas de la invención en una cantidad que se corresponde con 1 mg, opcionalmente 5 mg, opcionalmente 25 mg a 100 mg por mililitro de vehículo (b), más generalmente de 40 mg a 80 mg por mililitro de vehículo (b).

Por ejemplo, en una realización, el compuesto de fórmula (1) está presente en una cantidad que se corresponde con aproximadamente 50 mg por mililitro de vehículo (b).

En otra realización, el compuesto de fórmula (1) está presente en una cantidad que se corresponde con aproximadamente 75 mg por mililitro de vehículo (b).

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención, tal como se describieron anteriormente en la presente, pueden tomar la forma de una disolución del compuesto de fórmula (1) en el vehículo (b). Dichas disoluciones pueden emplearse para la administración del compuesto de fórmula (1) mediante inyección o pueden diluirse con un medio acuoso para formar una disolución para la administración mediante infusión.

15 En una realización alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un primer recipiente que contiene el compuesto de fórmula (1) en forma de partículas secadas (por ejemplo, polvo, o polvo liofilizado) y uno o más recipientes adicionales que contienen el disolvente (i) y el codisolvente (ii). Por ejemplo, puede haber dos recipientes adicionales, uno de los cuales contiene el disolvente (i) y el otro contiene una mezcla del disolvente (i) y el codisolvente (ii). Puede añadirse, al disolvente de dimetilacetamida, el codisolvente o una mezcla de disolvente y codisolvente para completar la composición. Las composiciones reconstituibles de este tipo son particularmente
20 adecuadas cuando el compuesto de fórmula (1) no presenta una buena estabilidad a largo plazo en una disolución acuosa.

En cada una de las anteriores realizaciones de la invención, el compuesto de fórmula (1) puede ser meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre.

25 Las composiciones de la presente invención pueden emplearse como radiosensibilizantes en el tratamiento de cánceres, por ejemplo, como se describe en el documento WO2008/133664.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (1) y un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según las reivindicaciones, para su uso como radiosensibilizante.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (1) y un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según las reivindicaciones, para su uso como radiosensibilizante en el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (1) y un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según las reivindicaciones, para su uso en combinación con la radioterapia en el tratamiento del cáncer.

35 En otro aspecto, la invención proporciona una composición según las reivindicaciones, para su uso en un método para sensibilizar un tumor frente al tratamiento de radiación, comprendiendo dicho método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz para sensibilizar frente a la radiación de una composición que comprende un compuesto fórmula (1) y un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según las reivindicaciones. El uso de un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) ayuda a solubilizar el
40 compuesto de fórmula (1) en un medio acuoso, de modo que pueda administrarse mediante inyección, infusión, perfusión o instilación, etc.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona una disolución para inyección o infusión que comprende un compuesto de fórmula (1), un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según las reivindicaciones, y un diluyente acuoso, por ejemplo, un diluyente acuoso isotónico.

45 Los diluyentes acuosos isotónicos pueden estar tamponados o no tamponados; opcionalmente, están tamponados a un pH fisiológicamente aceptable (por ejemplo, un pH en el intervalo de 7 a 7,5). Los diluyentes acuosos están presentes, en una realización, a una proporción de aproximadamente 1:1 con el vehículo; de modo más general, los diluyentes pueden estar presentes en un volumen desde aproximadamente 0,3 veces hasta al menos diez veces (de modo más habitual al menos 100 veces y hasta 200 veces) el volumen del vehículo.

50 Otros aspectos y realizaciones de la invención serán evidentes a partir de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Solubilidad de meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre en disolventes miscibles en agua

ES 2 646 010 T3

La meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (denominada en lo sucesivo por comodidad MTL-005) generalmente se administra mediante inyección o infusión y, por tanto, los disolventes presentes en cualquier formulación líquida de MTL-005 deben ser miscibles en agua.

5 Por tanto, se realizaron ensayos de selección de solubilidad iniciales para determinar la solubilidad de MTL-005 en diversos disolventes miscibles en agua. Los ensayos de selección se realizaron disolviendo la MTL-005 en el disolvente de ensayo, filtrando la disolución resultante para eliminar cualquier material no disuelto, y ensayando el filtrado mediante la medición de la absorbancia de UV a 420,6 nm. Los resultados se indican en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

| Disolvente | MTL-005 total disuelto (mg/ml) |
|---|--------------------------------|
| Agua desionizada | 0,001 |
| Etanol absoluto | 0,089 |
| Polisorbato 20 | 5,88* |
| Polisorbato 20 (al 5% en p/v, ac.) | 0,27 |
| Polisorbato 20 (al 10% en p/v, ac.) | 0,13 |
| Polisorbato 20 (al 20% en p/v, ac.) | 0,13 |
| Polisorbato 80 (al 5% en p/v, ac.) | 0,15 0,22 |
| Polisorbato 80 (al 10% en p/v, ac.) | 0,25 |
| Polisorbato 80 (al 20% en p/v, ac.) | 0,38 |
| Alcohol bencílico | 0,91 |
| N,N-dimetilacetamida (DMA) | 74,08* |
| DMA al 10% en p/v, ac. | 0,13 |
| Solutol HS15 | 11,50 |
| Solutol HS15 (al 5% en p/v, ac.) | 0,08 |
| Solutol HS15 (al 10% en p/v, ac.) | 0,10 |
| Solutol HS15 (al 20% en p/v, ac.) | 0,16 |
| Aceite de soja | 0,59 |
| Tampón Britton Robinson, pH 7 | 0,0016 |
| Macrogol 300 | 2,60 |
| Propilenglicol | 0,019 |
| Glicofurol | 8,68 |
| Cremophor EL al 5%, ac. | 0,24 |
| Cremophor EL al 10%, ac. | 0,27 |
| Cremophor EL al 10%, ac. (calentado) | 1,65 |
| DMA diluido 1 en 20 con Solutol HS15 al 20% en p/v, ac. | 1,44 |
| Polisorbato 80 al 5%, DMA al 10%, ac. | 0,45 |
| Polisorbato 80 al 5%, Cremophor EL al 5%, ac. | 0,28 |
| DMA al 10%, Cremophor EL al 5%, ac. | 0,30 |
| Polisorbato 80 al 5%, DMA al 10%, Cremophor EL al 5%, ac. | 0,35 |
| <p>Notas:</p> <p>* Los resultados se acercaron a la concentración de MTL-005 en las muestras y, por tanto, los resultados de solubilidad pueden ser mayor que los indicados.</p> <p>Los vehículos se ajustaron a volumen con agua, a menos que se indique lo contrario.</p> | |

Los ensayos de selección iniciales demostraron que la N,N-dimetilacetamida era, con mucho, el mejor disolvente ensayado.

Solubilidad de meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre en mezclas acuosas de DMA

- 5 Para evaluar la idoneidad de las disoluciones en DMA de MTL-005 para la administración mediante una infusión acuosa, se evaluó la solubilidad de MTL-005 en mezclas de DMA y agua empleando el método de ensayo descrito anteriormente. Los resultados se indican en la siguiente tabla 2.

Tabla 2

| Vehículo | Cantidad añadida (mg/ml) | Solubilidad (mg/ml) |
|------------------------|--------------------------|---------------------|
| DMA al 100% | 92,5 | >90 |
| DMA al 80%/agua al 20% | 18 | <0,05 |
| DMA al 60%/agua al 40% | 20 | <0,05 |
| DMA al 40%/agua al 60% | 5 | <0,05 |
| DMA al 20%/agua al 80% | 5 | <0,05 |

- 10 Los resultados demuestran que aunque MTL-005 es muy soluble en DMA, su solubilidad disminuye mucho en presencia de agua y, por tanto, no es probable que las disoluciones de MTL-005 solo en DMA sean adecuadas para la administración mediante infusión.

Solubilidad de meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre en mezclas de DMA/codisolvente

- 15 Según la invención, se añaden codisolventes miscibles en agua a la DMA para mejorar la solubilidad de MTL-005 cuando la formulación se diluye con agua. Por tanto, se realizaron ensayos para determinar la solubilidad de MTL-005 en diversas mezclas de DMA/codisolvente empleando los métodos descritos anteriormente.

- 20 En la primera serie de ensayos, se añadieron aproximadamente 50 mg/ml de MTL-005 a una gama de vehículos codisolventes. Se obtuvo una solubilidad en la región de 50 mg/ml para una gama de vehículos (véanse los resultados en la columna 1 de la siguiente tabla 3), por tanto no puede confirmarse que se obtuviesen disoluciones saturadas. Así, el trabajo se repitió a una carga mayor de MTL-005 de 150 mg/ml (véanse los resultados en la columna 2 de la tabla 3).

Tabla 3

| Sistema de codisolventes | | Total de MTL-005 disuelto (mg/m) (50 mg/ml añadidos) | Total de MTL-005 disuelto (mg/m) (150 mg/ml añadidos) |
|------------------------------------|-----------------------|--|---|
| Sistemas de dos componentes | | | |
| DMA al 60% | Tween 20 al 40% | 47 | 37 |
| DMA al 80% | Solutol HS al 20% | 49 | 115 |
| DMA al 70% | Solutol HS al 30% | n.d. | 70 |
| DMA al 60% | Solutol HS al 40% | 51 | 58 |
| DMA al 80% | Macrogol 300 al 20% | 50 | 76 |
| DMA al 60% | Macrogol 300 al 40% | 34 | n.d. |
| DMA al 80% | Propilenglicol al 20% | 27 | n.d. |
| DMA al 60% | Propilenglicol al 40% | 4 | n.d. |

| Sistema de codisolventes | | | Total de MTL-005 disuelto (mg/m) (50 mg/ml añadidos) | Total de MTL-005 disuelto (mg/m) (150 mg/ml añadidos) |
|--|---------------------|-----------------------|--|---|
| Sistemas de dos componentes | | | | |
| DMA al 80% | Tetraglicol al 20% | | 52 | 131 |
| DMA al 60% | Tetraglicol al 40% | | 52 | 94 |
| Sistemas de tres componentes* | | | | |
| DMA al 80% | Tween 20 al 10% | Solutol HS al 10% | 52 | n.d. |
| DMA al 80% | Tween 20 al 10% | Macrogol 300 al 10% | 50 | 83 |
| DMA al 80% | Tween 20 al 10% | Propilenglicol al 10% | 49 | 79 |
| DMA al 80% | Tween 20 al 10% | Tetraglicol al 10% | 48 | 101 |
| DMA al 80% | Solutol HS al 10% | Macrogol 300 al 10% | 49 | 95 |
| DMA al 70% | Solutol HS al 10% | Macrogol 300 al 10% | n.d. | 74 |
| DMA al 80% | Solutol HS al 10% | Propilenglicol al 10% | 50 | 58 |
| DMA al 80% | Solutol HS al 10% | Tetraglicol al 10% | 49 | 113 |
| DMA al 80% | Macrogol 300 al 10% | Propilenglicol al 10% | 48 | n.d. |
| DMA al 80% | Macrogol 300 al 10% | Tetraglicol al 10% | 49 | n.d. |
| DMA al 80% | Tetraglicol al 10% | Propilenglicol al 10% | 50 | n.d. |
| Notas: | | | | |
| * La cantidad de MTL-005 añadida a cada muestra fue de aproximadamente 50 mg/ml. Por tanto, los resultados en la región de este valor pueden no ser solubilidades saturadas. | | | | |
| n.d. - no determinado | | | | |
| Nota: El tetraglicol también se denomina glicofural. | | | | |

Formulaciones que contienen meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre en mezclas de DMA/codisolvente

Basándose en los resultados indicados en la tabla 3, se prepararon diversas formulaciones que contienen MTL-005 y una mezcla de DMA/codisolvente. Los detalles de las formulaciones se indican en la tabla 4.

5

Tabla 4

| Formulación | Concentración de MTL-005 | Disolvente (% en v/v de volumen total del vehículo) | Codisolvente (% en v/v de volumen total del vehículo) |
|-------------|--------------------------|---|---|
| 1 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Polisorbato 20 (al 20%) |
| 2 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Solutol HS15 (al 20%) |
| 3 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Macrogol 300 (al 20%) |
| 4 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Tetraglicol (al 20%) |
| 5 | 50 mg/ml | DMA (al 60%) | Tetraglicol (al 40%) |
| 6 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Polisorbato 20 (al 10%) y |

| Formulación | Concentración de MTL-005 | Disolvente (% en v/v de volumen total del vehículo) | Codisolvente (% en v/v de volumen total del vehículo) |
|-------------|--------------------------|---|---|
| | | | Macrogol 300 (al 10%) |
| 7 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Polisorbato 20 (al 10%) y propilenglicol (al 10%) |
| 8 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Polisorbato 20 (al 10%) y tetraglicol (al 10%) |
| 9 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Solutol HS15 (al 10%) y Macrogol 300 (al 10%) |
| 10 | 50 mg/ml | DMA (al 80%) | Solutol HS15 (al 10%) |
| 11 | 75 mg/ml | DMA (al 90%) | Solutol HS15 (al 10%) |
| 12 | 75 mg/ml | DMA (al 80%) | Solutol HS15 (al 20%) |
| 13 | 75 mg/ml | DMA (al 70%) | Solutol HS15 (al 30%) |
| 14 | 75 mg/ml | DMA (al 70%) | Solutol HS15 (al 20%) y Macrogol 300 (al 10%) |
| 15 | 50 mg/ml | DMA (al 70%) | Solutol HS15 (al 30%) |
| 16 | 50 mg/ml | DMA (al 70%) | Solutol HS15 (al 20%) y Macrogol 300 (al 10%) |

Estudio de dilución estática I - Formulaciones 1 a 10 de la tabla 4

Para imitar su comportamiento en la administración intravenosa lenta, las formulaciones se ensayaron empleando un método de dilución estática (véase Ping *et al.*, J. Pharm. Sci., 1998, febrero, 87(2):196-199). Los ensayos se realizaron preparando formulaciones que contenían 50 mg/ml de MTL-005 y añadiendo volúmenes de 1 ml de una formulación a matraces volumétricos de 10 ml, 100 ml y 1000 ml que habían sido previamente llenados con tampón fosfato isotónico de Sorensen (ISPB, pH 7,4). Las muestras se agitaron y se filtraron, y se diluyeron si fue necesario en DMA, para lograr una lectura de absorbancia de UV adecuada. A partir de las lecturas de UV, se calcularon las concentraciones de MTL-005 que permanecen en disolución después de la dilución y la filtración, y los resultados se muestran en la siguiente tabla 5.

Tabla 5

| Formulación | Dilución | Conc. de MTL-005 (mg/ml) | Conc. de MTL-005 como % del nominal* |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Formulación 1 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,440 | 9,7 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,122 | 24,4 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,035 | 70,0 |
| Formulación 2 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 4,036 | 88,7 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,510 | 102 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,067 | 134 |
| Formulación 3 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,015 | 0,3 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,017 | 3,4 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,022 | 44 |
| Formulación 4 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,021 | 0,5 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,026 | 5,2 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,021 | 42 |
| Formulación 5 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,020 | 0,4 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,021 | 4,2 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,021 | 42 |

| Formulación | Dilución | Conc. de MTL-005 (mg/ml) | Conc. de MTL-005 como % del nominal* |
|--|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Formulación 6 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,172 | 3,8 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,117 | 23,4 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,039 | 78 |
| Formulación 7 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,160 | 3,5 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,132 | 26,4 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,055 | 110 |
| Formulación 8 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,258 | 5,7 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,138 | 27,6 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,029 | 58 |
| Formulación 9 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,617 | 13,6 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,221 | 44,2 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,048 | 96 |
| Formulación 10 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,634 | 13,9 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,369 | 73,8 |
| “” | Diluir 1 ml + 1000 ml, pH 7,4, tampón | 0,059 | 118 |
| * En la dilución 1 en 11, la concentración nominal de MTL-005 es de 4,55 mg/ml. En la dilución 1 en 101, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,50 mg/ml. En la dilución 1 en 1001, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,05 mg/ml. | | | |

Los resultados demuestran que la adición de uno o dos codisolventes miscibles en agua a la DMA mejora la solubilidad de MTL-005 cuando la formulación se diluye con disoluciones acuosas.

Estudio de dilución estática II - Formulaciones 2 y 11 a 16 de la tabla 4

5 Las formulaciones 2 y 11 a 16 de la tabla 4 se sometieron a un ensayo de dilución estática siguiendo el método general descrito para el ensayo de dilución estática I, pero empleando diluciones con 10 ml, 100 ml y 250 ml de tampón fosfato isotónico de Sorensen a pH 7,4. Los resultados se indican en la siguiente tabla 6.

Tabla 6

| Formulación | Dilución | Conc. de MTL-005 (mg/ml) | Conc. de MTL-005 como % del nominal* |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Formulación 11 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 0,338 | 5 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,072 | 10 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,038 | 13 |
| Formulación 12 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 2,813 | 41 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,568 | 77 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,266 | 89 |
| Formulación 13 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 6,044 | 89 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,727 | 98 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,302 | 101 |
| Formulación 14 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 1,429 | 21 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,673 | 91 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,286 | 95 |

| Formulación | Dilución | Conc. de MTL-005 (mg/ml) | Conc. de MTL-005 como % del nominal* |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Formulación 2 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 4,004 | 88 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,539 | 108 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,232 | 116 |
| Formulación 15 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 4,648 | 102 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,488 | 98 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,265 | 133 |
| Formulación 16 | Diluir 1 ml + 10 ml, pH 7,4, tampón | 2,795 | 61 |
| “” | Diluir 1 ml + 100 ml, pH 7,4, tampón | 0,515 | 103 |
| “” | Diluir 1 ml + 250 ml, pH 7,4, tampón | 0,219 | 110 |

* En la dilución 1 en 11 de las formulaciones 11 a 14, la concentración nominal de MTL-005 es de 6,82 mg/ml.
 En la dilución 1 en 101 de las formulaciones 11 a 14, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,74 mg/ml.
 En la dilución 1 en 251 de las formulaciones 11 a 14, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,30 mg/ml.
 En la dilución 1 en 11 de las formulaciones 2, 15 y 16, la concentración nominal de MTL-005 es de 4,55 mg/ml.
 En la dilución 1 en 101 de las formulaciones 2, 15 y 16, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,50 mg/ml.
 En la dilución 1 en 251 de las formulaciones 2, 15 y 16, la concentración nominal de MTL-005 es de 0,20 mg/ml.

Los resultados que aparecen en la tabla 6 demuestran que, en formulaciones que contienen DMA y al menos 20% (en v/v) de un codisolvente, la solubilidad de MTL-005 aumenta mucho cuando se incluye un codisolvente miscible en agua en una cantidad de al menos 20% en volumen del volumen total del vehículo. También se demuestra la mejor solubilidad cuando solo está presente 10% de un codisolvente (véase la formulación 11), pero en un grado significativamente menor.

Las formulaciones en que no se produce una pérdida significativa de solubilidad de la MTL-005 cuando la formulación se diluye con un medio acuoso, tal como un medio de disolución salina tamponada con fosfato isotónico, pueden emplearse para la administración de MTL-005 mediante infusión.

Ejemplo 2: Formulación para la reconstitución

Los estudios de estabilidad demostraron que la meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (MTL-005) no es estable durante largos periodos de tiempo en disolución, aunque es relativamente estable como un polvo seco.

Por tanto, las formulaciones pueden presentarse en forma de un kit que comprende la MTL-005 en forma de partículas secadas (por ejemplo, polvo) junto con uno o más recipientes que contienen el disolvente y/o codisolvente o codisolventes.

Un kit a partir del cual puede prepararse la formulación 16 comprende los siguientes componentes:

(i) un vial de vidrio transparente de 30 ml con tapón que contiene 515 mg de meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre (MTL-005);

(ii) una ampolla de vidrio transparente de 10 ml que contiene 5,50 ml de N,N-dimetilacetamida (DMA); y

(iii) una ampolla de vidrio transparente de 20 ml que contiene 4,27 g de Solutol HS15 (equivalente a 27,0% en p/v), 2,05 g de Macrogol 300 (equivalente a 13,0 en p/v) y la suficiente dimetilacetamida para obtener un volumen total de 15,8 ml.

En uso, los contenidos de (i) y (ii) se combinan de modo que la DMA disuelve la MTL-005. Tras haber disuelto completamente la MTL-005, la ampolla (iii) se abre y los contenidos se mezclan con la disolución de MTL-005/DMA para obtener la disolución final para la administración directamente mediante inyección o para la dilución en disolución salina para la administración mediante infusión.

Ejemplo 3: Protocolo para la administración en una terapia del cáncer

Se realizaron estudios de infusión iniciales en modelos de rata y de perro que confirmaron que no se produjeron acontecimientos de dolor o de toxicología adversos durante la infusión de la formulación 16 indicada anteriormente, y se desarrolló el siguiente protocolo para la administración a seres humanos:

ES 2 646 010 T3

Protocolo

La formulación se prepara lo antes posible al comienzo de la infusión y, en general, no más de tres horas antes.

La velocidad de infusión es de 0,25 ml/kg/hora de formulación, 16 contiene 12,5 mg de MTL-005 por ml.

- 5 La velocidad de infusión puede reducirse según el criterio del médico, pero la duración total de la infusión no debe ser mayor de tres horas.

El sitio de la canulación intravenosa periférica también se deja al criterio del médico.

Puede administrarse dosis de 2, 4, 6,6, 10, 14 y 18 mg/kg.

Las dosis de 2, 4 y 6,6 mg/kg se corresponden con unas duraciones de la infusión de aproximadamente 38, 77 y 127 minutos.

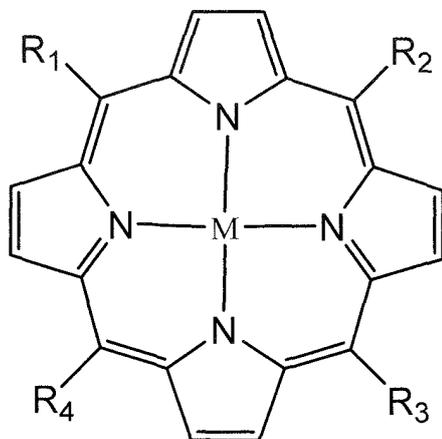
- 10 Las dosis de 10, 14 y 18 mg/kg se corresponden con dos periodos de infusión iguales, cada uno de aproximadamente 96, 134 y 173 minutos.

A la infusión le sigue un ciclo de radioterapia o quimiorradioterapia.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica que comprende:

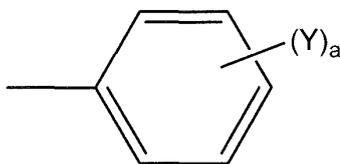
(a) un compuesto de fórmula (1):



(1)

5 en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan de un grupo aceptor de electrones, $-NO_2$, $-NH_2$, halógeno, y un sustituyente representado por la siguiente fórmula



(2);

10 en la que Y puede estar en posición orto, meta o para sobre los anillos de fenilo, y se selecciona de hidrógeno, un grupo hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, arilalquilo; o

un grupo hidrocarbilo, carbocíclico no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, alquilarilo, o arilalquilo sustituido con 1 a 4 grupos hidrofílicos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, $-C(O)OR^5$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, nitro, amido, ureido, carbamato, $-SR^7$, $-NR^8R^9$, o poli(óxido de alquileo); o un sustituyente representado por la fórmula (3)



15 con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es el sustituyente representado por la fórmula (2) en la que Y representa la fórmula (3);

en la que:

X se selecciona de oxígeno y azufre;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} se seleccionan de hidrógeno e hidrocarbilo C_1 a C_4 ;

20 Z es un agrupamiento de carborano que comprende al menos dos átomos de carbono y al menos tres átomos de boro, o al menos un átomo de carbono y al menos cinco átomos de boro, dentro de una estructura de jaula;

r es 0 o un número entero de 1 a 20;

a representa un número entero de 1 a 4; y

25 con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es un grupo aceptor de electrones, $-NO_2$, $-NH_2$, o halógeno; y

M se selecciona de dos iones hidrógeno, un único ion metálico monovalente, dos iones metálicos monovalentes, un ion metálico divalente, un ion metálico trivalente, un ion metálico tetravalente, un ion metálico pentavalente, y un ion metálico hexavalente, en el que el complejo de porfirina-metal derivado de un único ion metálico monovalente tiene

la carga equilibrada por un contracatión, y el complejo de porfirina-metal derivado de un ion metálico trivalente, tetravalente, pentavalente, o hexavalente tiene la carga equilibrada por un número apropiado de contraaniones, dianiones, o trianiones;

(b) un vehículo que comprende:

- 5 (i) 55-90% (en v/v) de dimetilacetamida como disolvente; y
- (ii) 10-45% (en v/v) de un codisolvente que comprende uno o más componentes de glicol o de tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptables.
- 2.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (1) es meso-5,15-bis[3-[(1,2-dicarba-closo-dodecaboranil)metoxi]fenil]-meso-10,20-dinitroporfirina de cobre.
- 10 3.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el vehículo (b) comprende 55-85% (en v/v) del disolvente (i) y 15-45% (en v/v) del codisolvente (ii).
- 4.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el vehículo (b) comprende 68-82% (en v/v) del disolvente (i) y 18-42% (en v/v) del codisolvente (ii).
- 15 5.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tensioactivo no iónico se selecciona de:
- un monoéster de polioxietilensorbitano, preferiblemente monolaurato de polioxietilensorbitano o monooleato de polioxietilensorbitano;
- un éster de polioxietileno de un ácido graso hidroxilado, preferiblemente 15-hidroxiestearato de polioxietileno;
- un poloxámero; y
- 20 un aceite de ricino polietoxilado.
- 6.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el codisolvente (ii) comprende:
- (ii-a) 15-hidroxiestearato de polioxietileno; o
- (ii-b) una mezcla de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y polietilenglicol; o
- 25 (ii-c) polisorbato 20; o
- (ii-d) polietilenglicol; o
- (ii-e) una mezcla de polisorbato 20 y polietilenglicol; o
- (ii-f) una mezcla de polisorbato 20 y propilenglicol; o
- (ii-g) tetraglicol; o
- 30 (ii-h) una mezcla de polisorbato 20 y tetraglicol; o
- (ii-i) una mezcla de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y tetraglicol.
- 7.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el vehículo (b) comprende 68-82% (en v/v) del disolvente (i) de dimetilacetamida y 18-32% (en v/v) del codisolvente (ii), en la que el codisolvente (ii) comprende 15-hidroxiestearato de polioxietileno y, opcionalmente, polietilenglicol.
- 35 8.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el polietilenglicol, cuando está presente, constituye 1-15% (en v/v) del vehículo (b), preferiblemente 8-12% (en v/v) del vehículo (b).
- 9.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el vehículo (b) comprende 68-72% (en v/v) del disolvente (i) de dimetilacetamida y 28-32% (en v/v) del codisolvente (ii), en la que el codisolvente (ii) consiste en 15-hidroxiestearato de polioxietileno o una mezcla 2:1 (en v/v) de 15-hidroxiestearato de polioxietileno y polietilenglicol.
- 40 10.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (1) está presente en una cantidad que se corresponde con 25 mg a 100 mg por mililitro de vehículo (b).
- 11.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula (1) está presente en una cantidad que se corresponde con 40 mg a 80 mg por mililitro de vehículo (b), preferiblemente de aproximadamente 50 mg por mililitro de vehículo (b).

12.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una disolución del compuesto de fórmula (1) en el vehículo (b).

5 13.- Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un primer recipiente que contiene el compuesto de fórmula (1) en forma de polvo, y uno o más recipientes adicionales que contienen el disolvente (i) y el codisolvente (ii).

14.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que existen dos recipientes adicionales, uno de los cuales contiene el disolvente (i) y el otro contiene una mezcla del disolvente (i) y el codisolvente (ii).

10 15.- Una disolución para inyección o infusión que comprende un compuesto de fórmula (1), un vehículo que comprende un disolvente (i) y un codisolvente (ii) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un diluyente acuoso isotónico.

16.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para sensibilizar a un tumor frente a un tratamiento de radiación.