

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 495**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/708** (2006.01)

**A61K 31/7084** (2006.01)

**A61K 31/7052** (2006.01)

**A61K 31/7056** (2006.01)

**A61K 31/706** (2006.01)

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 31/7064** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2012 PCT/US2012/052816**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13033176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2012 E 12759857 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 2750768**

54 Título: **Formulaciones de derivados de decitabina**

30 Prioridad:

**30.08.2011 US 201161529081 P**

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

**01.03.2019**

73 Titular/es:

**ASTEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
4420 Rosewood Drive, Suite 200  
Pleasanton, CA 94588, US**

72 Inventor/es:

**JOSHI-HANGAL, RAJASHREE;  
TANG, CHUNLIN;  
REDKAR, SANJEEV y  
RAVIVARAPU, HARISH**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 702 495 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 de derivados de decitabina

## 5 Antecedentes

La decitabina se está desarrollando actualmente como un producto farmacéutico para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (LMC), el síndrome mielodisplásico (SMD), el cáncer de pulmón de células no microcíticas (PCNM), la anemia de células falciformes y la leucemia mielógena aguda (LMA). La decitabina posee múltiples características farmacológicas. La decitabina puede incorporarse en el ADN durante la fase S del ciclo celular o puede inducir la diferenciación celular y ejercer toxicidad hemática. A pesar de tener una semivida fisiológica corta, la decitabina tiene una excelente distribución tisular.

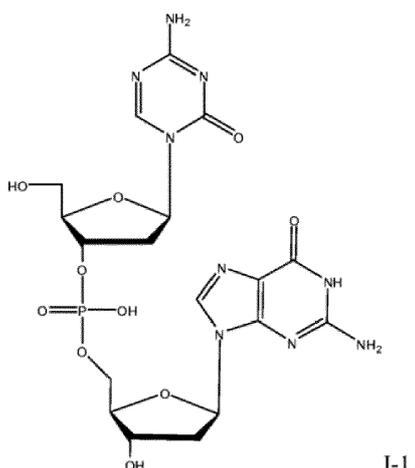
A pesar de sus efectos antileucémicos probados en la LMC, SMD y LMA, la posible aplicación de la decitabina se ha visto obstaculizada por la mielosupresión retrasada y prolongada. Dosis más bajas de decitabina, administradas durante un período de tiempo más largo, han minimizado la mielosupresión a niveles manejables sin comprometer su capacidad para suprimir el cáncer a través de su efecto de hipometilación. En dosis más altas, la toxicidad asociada fue prohibitiva. Sin embargo, el tratamiento de tumores hemáticos y sólidos con dosis máximas toleradas de decitabina ha sido ineficaz. La causa de la mielosupresión no está clara. Es plausible que, puesto que la decitabina se incorpora de forma aleatoria y extensa en el ADN de las células en fase S, incluyendo las células de la médula ósea que participan en la hematopoyesis normal, el daño grave del ADN debido a la inestabilidad de la decitabina conduce a necrosis. Puesto que la incorporación de decitabina no se restringe solamente a las secuencias ricas en CpG, el ADN puede romperse, debido a la inestabilidad de la decitabina, y requiere la reparación en numerosos sitios fuera de las islas de CpG.

La decitabina y la azacitidina son inestables en medios acuosos y experimentan degradación hidrolítica en medios acuosos. La degradación es más lenta a pH neutro. Se han descrito formulaciones farmacéuticamente aceptables de decitabina anteriormente en el documento US 2003/0229047.

Se han descrito compuestos dinucleotídicos derivados de decitabina para el desarrollo de terapias para indicaciones similares en la patente de los EE.UU. N.º 7.700.567.

Sumario de la invención

35 En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación que comprende: (a) un compuesto de fórmula:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; disuelto en (b) un disolvente sustancialmente anhidro que comprende del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol (p/p/p).

Se ha descubierto que el uso de un disolvente sustancialmente anhidro en las formulaciones de la invención produce un aumento espectacular en la solubilidad (de aproximadamente 130 a aproximadamente 150 mg/ml para el compuesto de fórmula 1-1). Esto mejora la administración subcutánea, puesto que dichas concentraciones altas reducen los volúmenes de inyección y aumentan la seguridad del compuesto ya que se necesitan cantidades menores de excipientes en comparación con concentraciones más bajas del mismo compuesto.

50 También se ha descubierto que el uso de disolventes sustancialmente anhidros en las formulaciones de la invención presenta una estabilidad durante el almacenamiento aumentada (véase el Ejemplo 2 en el presente documento). Por

ejemplo, las formas de dosificación reconstituidas que tienen un contenido de agua del 0,1 % permanecen estables a 2-8 °C durante al menos 12 meses.

El etanol se incorpora como un agente diluyente.

5 En algunas realizaciones, dicho disolvente comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol, por ejemplo, siendo de un 65 % de propilenglicol; un 25 % de glicerina; y un 10 % de etanol.

10 En algunas realizaciones, dicho disolvente comprende del 65 % al 70 % de propilenglicol y del 25 % al 30 % de glicerina, siendo el resto etanol.

Las realizaciones de una sal farmacéuticamente aceptable incluyen cualquier sal descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, dicha sal es una sal de sodio. El compuesto puede estar presente en una concentración de 80 mg/ml a 110 mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg/ml.

15 En algunas realizaciones, la formulación comprende, adicionalmente, sulfóxido de dimetilo (DMSO), opcionalmente a una relación de DMSO:compuesto de aproximadamente 2:aproximadamente 1; aproximadamente 1:aproximadamente 1; aproximadamente 0,5:aproximadamente 1; aproximadamente 0,3:aproximadamente 1; o 0,2-0,3:aproximadamente 1.

En algunas realizaciones, una formulación descrita en el presente documento es adecuada para la administración por inyección subcutánea.

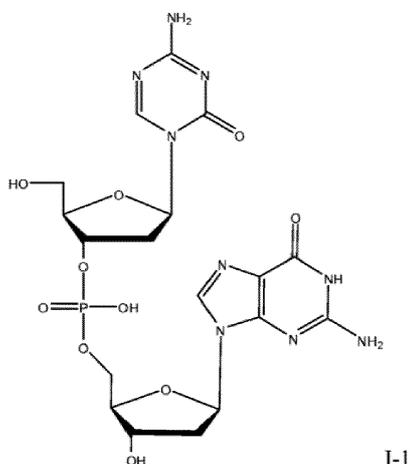
25 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende: (a) un primer recipiente que contiene un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento; y (b) un segundo recipiente que contiene un disolvente sustancialmente anhidro que comprende del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol.

30 En algunas realizaciones, el compuesto en el kit de la invención está presente en forma de un polvo sustancialmente anhidro, por ejemplo, un polvo liofilizado. El compuesto puede estar presente en el primer recipiente en una cantidad de 80 mg a 110 mg, por ejemplo, de aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración por inyección subcutánea.

35 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, el proceso que comprende disolver un compuesto como se describe en el presente documento en un disolvente sustancialmente anhidro. Los ejemplos de dicho disolvente sustancialmente anhidro incluyen cualquier disolvente sustancialmente anhidro descrito en el presente documento.

40 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende adicionalmente las etapas de: disolver dicho compuesto en DMSO para producir una solución de dicho compuesto en DMSO; y liofilizar dicha solución para proporcionar dicho compuesto como un polvo sustancialmente anhidro.

45 En otro aspecto, la invención proporciona un polvo sustancialmente anhidro que consiste esencialmente en un compuesto de fórmula:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y DMSO, estando presente el DMSO en una cantidad de hasta aproximadamente el 200 % p/p de DMSO/compuesto de fórmula I-1. En una realización, el DMSO está presente en

una cantidad de hasta aproximadamente el 100 %, hasta aproximadamente el 60 %, hasta aproximadamente el 50 %, hasta aproximadamente el 40 % o hasta aproximadamente el 30 % p/p de DMSO/compuesto de fórmula I-1. En algunas realizaciones, el DMSO está presente en una cantidad de aproximadamente el 20-aproximadamente el 30 % p/p de DMSO/compuesto de fórmula I-1. En algunas realizaciones, la sal del polvo es una sal de sodio.

5 En otro aspecto, la invención proporciona la formulación o kit para su uso en el tratamiento de un cáncer, síndrome mielodisplásico, leucemia o tumor sólido.

10 Las formulaciones, kits o usos de la invención encuentran aplicación en el tratamiento de una amplia diversidad de enfermedades que son sensibles al tratamiento con decitabina, incluyendo aquellas descritas en el presente documento como ejemplos.

En algunas realizaciones, la administración es la administración subcutánea.

15 Cualquier compuesto descrito en el presente documento es adecuado para su uso en cualquier formulación o kit descrito en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

20 La FIGURA 1 ilustra las concentraciones plasmáticas medias del compuesto I-1 en macacos machos y hembras a los que se administraron dosis subcutáneas semanales de compuesto I-1 en un estudio farmacocinético.

La FIGURA 2 ilustra las concentraciones plasmáticas medias de decitabina en macacos machos y hembras a los que se administraron dosis subcutáneas semanales de decitabina en un estudio farmacocinético.

25 La FIGURA 3 ilustra la disminución en los niveles de metilación de LÍNEA 1 observada en muestras de sangre extraídas de macacos en diversos días (D) después del pre-ensayo.

La FIGURA 4 ilustra el cambio en las sustancias relacionadas totales de la sal de sodio de un compuesto de Fórmula I-1 en diversas composiciones de DMSO y DMSO/agua.

Descripción detallada de la invención

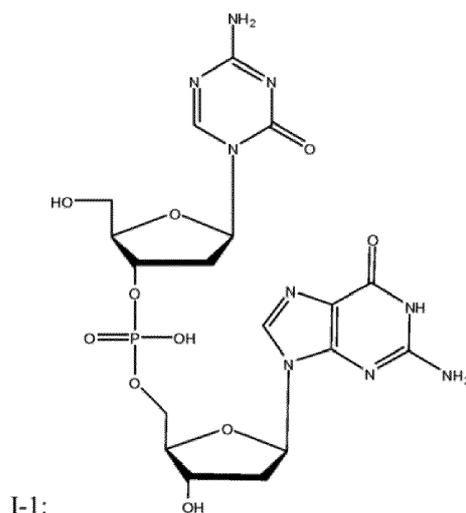
30 En el tratamiento clínico actual con decitabina, para minimizar la descomposición, la decitabina se suministra como un polvo liofilizado y se reconstituye antes de la administración en una solución fría que contiene al menos 40 % de agua (v/v), tal como agua para inyección (API). Este método requiere la refrigeración de la decitabina en solución, pero dicho almacenamiento es inconveniente y económicamente menos deseable que el almacenamiento a temperatura ambiente. Debido a la rápida descomposición de la decitabina en solución acuosa, la solución de decitabina reconstituida puede infundirse solo unas horas después de la reconstitución. La refrigeración después de la reconstitución es indeseable porque la infusión de líquido frío puede provocar incomodidad, dolor y, posteriormente, el incumplimiento en el sujeto. Las invenciones que se describen en el presente documento resuelven estos problemas proporcionando formulaciones de derivados de decitabina en formulaciones que resisten la descomposición química y proporcionan mayor conveniencia y versatilidad en un régimen terapéutico.

45 Las invenciones describen formulaciones de compuestos derivados de decitabina con una estabilidad química mejorada y una mayor capacidad para entregar el agente farmacéuticamente activo a un sujeto que necesite o desee el mismo. Los compuestos incorporan un grupo 5-aza-citosina en forma de un grupo 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina). Los compuestos también incorporan un grupo guanina en forma de un grupo 2'-desoxiguanidina. El grupo 5-aza-citosina y el grupo guanina están unidos por un enlazador que contiene fósforo.

50 Los compuestos se proporcionan en formulaciones que conservan la eficacia de los compuestos proporcionando medios en los que los compuestos presentan una buena estabilidad química.

#### Compuestos

En algunas realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende: a) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; b) un disolvente que comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol, en el que el disolvente es sustancialmente anhidro; y c) opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona kits y formulaciones que comprenden sales farmacéuticamente aceptables del compuesto descrito en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido y sales de adición de base. El ácido que se añade a un compuesto para formar una sal de adición de ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Una base que se añade a un compuesto para formar una sal de adición de base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. En algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica. En algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de amonio.

Las sales de adición de ácido pueden derivar de la adición de un ácido a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el ácido es orgánico. En algunas realizaciones, el ácido es inorgánico. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido fosfórico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido gentísico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido pantoténico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido hidroximálico, ácido metilmaleico, ácido glicólico, ácido málico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 2-fosfoglicérico, ácido 3-fosfoglicérico, ácido glucosa-6-fosfórico y un aminoácido.

Los ejemplos de sales de adición de ácido adecuadas incluyen una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de yoduro, una sal de nitrato, una sal de nitrito, una sal de sulfato, una sal de sulfito, una sal de fosfato, una sal de fosfato de hidrógeno, una sal de fosfato de dihidrógeno, una sal de carbonato, una sal de bicarbonato, una sal de nicotinato, una sal de isonicotinato, una sal de lactato, una sal de salicilato, una sal de 4-aminosalicilato, una sal de tartrato, una sal de ascorbato, una sal de gentisinato, una sal de gluconato, una sal de glucaronato, una sal de formiato, una sal de benzoato, una sal de glutamato, una sal de pantotenato, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de fumarato, una sal de succinato, una sal de citrato, una sal de oxalato, una sal de maleato, una sal de hidroximaleato, una sal de metilmaleato, una sal de glicolato, una sal de malato, una sal de cinamato, una sal de mandelato, una sal de 2-fenoxibenzoato, una sal de 2-acetoxibenzoato, una sal de embonato, una sal de fenilacetato, una sal de N-ciclohexilsulfamato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de bencenosulfonato, una sal de p-toluenosulfonato, una sal de 2-hidroxietanosulfonato, una sal de etano-1,2-disulfonato, una sal de 4-metilbencenosulfonato, una sal de naftaleno-2-sulfonato, una sal de naftaleno-1,5-disulfonato, una sal de 2-fosfoglicerato, una sal de 3-fosfoglicerato, una sal de glucosa-6-fosfato y una sal de aminoácido.

Las sales metálicas pueden surgir de la adición de una base inorgánica a un compuesto descrito en el presente documento. La base inorgánica consiste en un catión metálico emparejado con un contraión básico, tal como, por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato o fosfato. El metal puede ser un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de transición o un metal del grupo principal. Los ejemplos de metales adecuados incluyen litio, sodio, potasio, cesio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, estroncio, cobalto, titanio, aluminio, cobre, cadmio y cinc.

Los ejemplos de sales metálicas adecuadas incluyen una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de cesio, una sal de cerio, una sal de magnesio, una sal de manganeso, una sal de hierro, una sal de calcio, una sal de estroncio, una sal de cobalto, una sal de titanio, una sal de aluminio, una sal de cobre, una sal de cadmio y una sal de cinc.

Las sales de amonio pueden surgir de la adición de amoníaco o una amina orgánica a un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos de aminas orgánicas adecuadas incluyen trietil amina, diisopropil amina, etanol amina, dietanol amina, trietanol amina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, piperazina, piridina, pirazina, piperazina, etilendiamina, N,N'-dibenciletildiamina, procaína, cloroprocaína, colina, dicitclohexil amina y N-metilglucamina.

Los ejemplos de sales de amonio adecuadas incluyen una sal de trietilamina, una sal de diisopropilamina, una sal de etanol amina, una sal de dietanol amina, una sal de trietanol amina, una sal de morfolina, una sal de N-metilmorfolina, una sal de piperidina, una N sal de metilpiperidina, una sal de N-etilpiperidina, una sal de dibencil amina, una sal de piperazina, una sal de piridina, una sal de pirazol, una sal de piperazol, una sal de imidazol, una sal de pirazina, una sal de piperazina, una sal de etilendiamina, una sal de N,N'-dibenciletildiamina, una sal de procaína, una sal de cloroprocaína, una sal de colina, una sal de dicitclohexilamina y una sal de N-metilglucamina.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, síntesis en fase de solución o en fase sólida. Para las descripciones de la síntesis de los compuestos de la invención y para una descripción del mecanismo de acción de los compuestos de la invención, véase la patente de los EE.UU. N.º 7.700.567.

#### Formulaciones de la invención

Las formulaciones descritas en el presente documento proporcionan composiciones farmacéuticamente útiles que comprenden el compuesto descrito en el presente documento en una forma con alta solubilidad, bajos volúmenes de inyección y una buena estabilidad química y período de caducidad. Estas propiedades proporcionan formulaciones que conservan un alto porcentaje de la eficacia inicial y entregan una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, incluso después del almacenamiento a temperatura ambiente o por debajo de la misma durante períodos prolongados.

Las formulaciones pueden ser soluciones o suspensiones de un compuesto en un disolvente o una mezcla de disolventes. Los disolventes adecuados incluyen propilenglicol, glicerina y etanol. Las formulaciones son sustancialmente anhidras.

El disolvente contiene un porcentaje de propilenglicol en masa. El porcentaje de propilenglicol es del 60 % al 70 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de propilenglicol puede ser del 60 %, el 65 % o el 70 %, o de aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 65 % o de aproximadamente el 70 %.

El disolvente contiene un porcentaje de glicerina en masa. El porcentaje de glicerina es del 20 % al 30 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de glicerina puede ser del 20 %, el 25 % o el 30 %, o de aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 25 % o de aproximadamente el 30 %.

El disolvente contiene un porcentaje de etanol en masa. El porcentaje de etanol es del 5 % al 15 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de etanol puede ser del 5 %, el 6 %, el 7 %, el 8 %, el 9 %, el 10 %, el 11 %, el 12 %, el 13 %, el 14 % o el 15 %, de aproximadamente el 5 %, de aproximadamente el 6 %, de aproximadamente el 7 %, de aproximadamente el 8 %, de aproximadamente el 9 %, de aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 11 %, de aproximadamente el 12 %, de aproximadamente el 13 %, de aproximadamente el 14 % o de aproximadamente el 15 %.

El disolvente o una mezcla de disolventes comprende del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes comprende de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 % de propilenglicol; de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % de glicerina; y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes consiste esencialmente en del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes consiste esencialmente en del aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 % de propilenglicol; de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % de glicerina; y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes es del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes es de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 % de propilenglicol; de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % de glicerina; y de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % de etanol.

En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes comprende el 65 % de propilenglicol; el 25 % de glicerina; y el 10 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes consiste esencialmente en el 65 % de propilenglicol; el 25 % de glicerina; y el 10 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes consiste esencialmente en aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol. En algunas realizaciones, un disolvente o una mezcla de disolventes es de aproximadamente el 65 % de propilenglicol; de aproximadamente el 25 % de glicerina; y de aproximadamente el 10 % de etanol.

Una formulación puede prepararse, almacenarse, transportarse y manipularse de forma anhidra o sustancialmente anhidra. Un disolvente puede secarse antes de preparar una formulación y un compuesto puede secarse, por ejemplo, por liofilización. Puede usarse un agente secante o desecante durante la preparación, el almacenamiento, el transporte o la manipulación para regular el contenido de agua. Los ejemplos de agentes de secado incluyen gel de sílice, sulfato de calcio, cloruro de calcio, fosfato de calcio, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, sulfato de sodio, fosfato de sodio, montmorillonita, tamices moleculares (en perlas o en polvo), alúmina, titanía, circonita y pirofosfato de sodio. Un agente de secado puede ponerse en contacto directamente con una formulación, puede insertarse en la formulación en forma de un paquete con una membrana permeable o puede almacenarse con la formulación en un entorno cerrado herméticamente, tal como un desecador, de manera que el agente de secado y la formulación se expongan simultáneamente a la misma atmósfera controlada. Un agente de secado puede retirarse de una formulación, por ejemplo, mediante filtración o canulación. Adicionalmente, una formulación puede almacenarse en un recipiente cerrado herméticamente dentro de una atmósfera controlada que consiste esencialmente en, o enriquecida en, nitrógeno o argón.

Las condiciones anhidras o sustancialmente anhidras benefician el período de caducidad de una formulación desvelada en el presente documento tanto a temperatura ambiente como a temperaturas reducidas. Este beneficio reduce los costes asociados al almacenamiento, transporte y deterioro de una formulación, aumenta la conveniencia de almacenamiento y manipulación, y evita la necesidad de administrar formulaciones frías, mejorando de este modo la tolerancia y el cumplimiento del sujeto a una pauta de una formulación de la invención.

Una formulación puede incluir adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes incluyen manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa y ciclodextrinas. Pueden añadirse excipientes para modular la densidad, la reología, la uniformidad y la viscosidad de la formulación.

Una formulación puede incluir excipientes ácidos o básicos para modular la acidez o basicidad de la formulación. Los ejemplos de ácidos adecuados para aumentar la acidez de una formulación incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fórmico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido diatrizoico y ácido acético. Los ejemplos de bases adecuadas para aumentar la basicidad de una formulación incluyen hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, acetato de sodio, benzoato de sodio, acetato de tetrabutilamonio, benzoato de tetrabutilamonio y trialquilaminas. También pueden usarse excipientes polifuncionales, tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, para modular la acidez o la basicidad.

El compuesto desvelado en el presente documento puede estar presente en una formulación en cualquier cantidad. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una concentración de 1 mg/ml a 130 mg/ml, de 10 mg/ml a 130 mg/ml, de 40 mg/ml a 120 mg/ml, de 80 mg/ml a 110 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 130 mg/ml, de aproximadamente 40 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml o de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una concentración de 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 110 mg/ml, 120 mg/ml, 130 mg/ml, 140 mg/ml, 150 mg/ml, 160 mg/ml, 170 mg/ml, 180 mg/ml, 190 mg/ml, 200 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml o aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una concentración de 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

Una formulación puede prepararse poniendo en contacto un compuesto descrito en el presente documento con un disolvente o una mezcla de disolventes. Como alternativa, el compuesto puede ponerse en contacto con un solo disolvente y pueden añadirse otros disolventes posteriormente, como una mezcla o secuencialmente. Cuando la formulación final es una solución, puede conseguirse una solvatación completa en cualquier etapa del proceso que

sea práctica para la fabricación. Pueden añadirse excipientes opcionales a la formulación en cualquier etapa que sea práctica para la fabricación.

5 La preparación de la formulación puede promoverse opcionalmente mediante agitación, calentamiento o prolongación del período de disolución. Los ejemplos de agitación incluyen agitación, ultrasonidos, mezcla, agitación, agitación con formación de vórtice y combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, una formulación se esteriliza opcionalmente. Los ejemplos de técnicas de esterilización incluyen filtración, desinfección química, irradiación y calentamiento.

15 Las formulaciones de la invención son eficaces para mantener el compuesto terapéutico y retardar la descomposición durante el almacenamiento y la manipulación, manteniendo de este modo la eficacia del compuesto y la formulación del mismo.

20 Un ejemplo de condiciones de almacenamiento es almacenar una formulación de la invención a 2-8 °C durante un período de tiempo, por ejemplo, un día, una semana, un mes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, aproximadamente un año o más de un año. En algunas realizaciones, la formulación conserva aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % de eficacia después del almacenamiento durante 3 meses a 2-8 °C.

25 Un ejemplo de condiciones de almacenamiento es almacenar una formulación de la invención a 25 °C y una humedad relativa del 60 % durante un período de tiempo, por ejemplo, un día, una semana, un mes, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses, aproximadamente un año o más de un año. En algunas realizaciones, la formulación conserva aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o aproximadamente el 100 % de eficacia después del almacenamiento durante 3 meses a 25 °C y una humedad relativa del 60 %.

30 Dimetil sulfóxido (DMSO) para su uso de acuerdo con la invención

35 El uso de DMSO como disolvente de acuerdo con la invención puede reducir los volúmenes de solución a granel y de llenado (los volúmenes tanto a granel como de llenado pueden reducirse a la quinta parte de los que se usan con sistemas acuosos) y retirar las restricciones de tiempo y temperatura en el aumento a escala.

40 Además, el uso de DMSO sustancialmente anhídrico aumenta considerablemente la estabilidad: el aumento de la concentración de agua se correlaciona con una disminución de la estabilidad (como se muestra en la Figura 4, que muestra el % de cambio en el total de las sustancias relacionadas de la sal de sodio de un compuesto de Fórmula I-1) cuando se almacenan en DMSO o DMSO/agua (agua para inyección, "API") a 25 °C/HR del 60 % durante 24 horas).

45 Puede usarse cualquier fuente de DMSO de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones, la fuente de DMSO es adecuada para aplicaciones de atención médica y entrega de fármacos, por ejemplo, de conformidad con las monografías de la USP o la Farmacopea europea, o se fabrica de acuerdo con las directrices de BPFa de PAF. Pueden usarse calidades tales como anhídrico, calidad analítica, calidad para HPLC o Pharma Solvent de acuerdo con la invención.

50 En algunas realizaciones, el DMSO para su uso de acuerdo con la invención tiene impurezas a niveles bajos, por ejemplo <0,2 % de agua en KF, <0,01 % de residuo no volátil y/o <0,1 % de compuestos relacionados.

55 En algunas realizaciones, pueden usarse los isósteros de DMSO en lugar de DMSO. En algunas realizaciones, un isósteros de DMSO es uno en el que uno o más átomos están reemplazados por un isótopo afín, por ejemplo, hidrógeno por deuterio.

Realizaciones adicionales

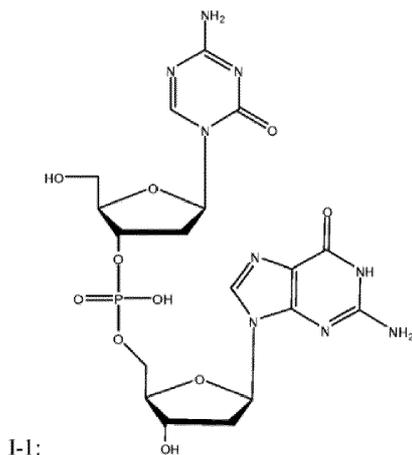
En una realización preferida, la formulación es sustancialmente anhídrica.

60 En una realización preferida, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 80 mg/ml a aproximadamente 110 mg/ml.

En una realización preferida, la formulación es una solución.

65 En una realización preferida, la formulación conserva aproximadamente el 95 % de eficacia después del almacenamiento durante 3 meses a 2-8 °C o aproximadamente el 68 % de eficacia después del almacenamiento durante 3 meses a 25 °C y una humedad relativa del 60 %.

En una realización preferida, la formulación comprende: a) un compuesto de fórmula:

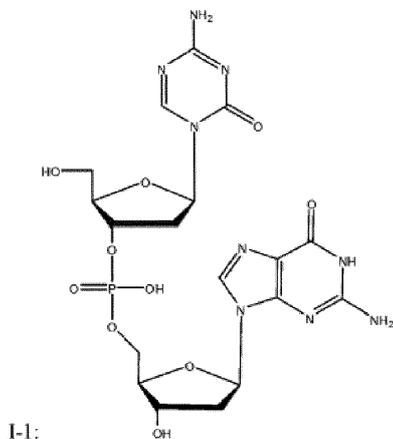


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; b) un disolvente que comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol, en el que el disolvente es sustancialmente anhidro; y c) opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 Preferentemente, para esta realización el compuesto existe como una sal de sodio.

Más preferentemente, el disolvente tiene un 65 % de propilenglicol; un 25 % de glicerina; y un 10 % de etanol. Más preferentemente, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

15 Una realización de la invención se refiere a una formulación para su uso en el tratamiento de uno o más síndromes mielodisplásicos, leucemia o tumores sólidos, comprendiendo la formulación un compuesto que tiene la fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que el compuesto se proporciona en un disolvente que comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol, en la que el disolvente es sustancialmente anhidro y opcionalmente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Preferentemente, para esta realización, el síndrome mielodisplásico es la leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mielógena crónica (LMC).

Preferentemente, para esta realización, el compuesto existe como una sal de sodio.

30 Preferentemente, para esta realización, el disolvente tiene un 65 % de propilenglicol; un 25 % de glicerina; y un 10 % de etanol.

Preferentemente, para esta realización, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. Preferentemente, para esta realización, el compuesto proporcionado en el disolvente es adecuado para la administración subcutánea.

35

Dosificación y Administración.

Las dosis de formulaciones de la invención pueden administrarse a un sujeto mediante un método conocido en la técnica. Los ejemplos de métodos de administración incluyen inyección subcutánea, inyección intravenosa e infusión. En algunas realizaciones, un sujeto tiene necesidad o falta de la formulación.

Una dosis de una formulación contiene una cantidad que es terapéuticamente eficaz para una indicación. En algunas realizaciones, un sujeto necesita o necesita terapia para la indicación.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención puede expresarse como mg del compuesto por kg de masa corporal del sujeto. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es de 1-1.000 mg/kg, 1-500 mg/kg, 1-250 mg/kg, 1-100 mg/kg, 1-50 mg/kg, 1-25 mg/kg o 1-10 mg/kg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es de 5 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg, 1.000 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, aproximadamente 600 mg/kg, aproximadamente 700 mg/kg, aproximadamente 800 mg/kg, aproximadamente 900 mg/kg o aproximadamente 1.000 mg/kg.

En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse 1-35 veces por semana, 1-14 veces por semana o 1-7 veces por semana. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse 1-10 veces por día, 1-5 veces por día, 1 vez, 2 veces o 3 veces por día.

Usos terapéuticos

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden usarse para tratar una amplia diversidad de enfermedades que son sensibles al tratamiento con decitabina, incluyendo las que se describen en el presente documento.

Los ejemplos de indicaciones que pueden tratarse usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellos que implican una proliferación celular no deseada o no controlada. Dichas indicaciones incluyen tumores benignos, diversos tipos de cáncer tales como tumores primarios y metástasis tumorales, reestenosis (por ejemplo, lesiones coronarias, carotídeas y cerebrales), trastornos hemáticos, estimulación anormal de las células endoteliales (ateroesclerosis), lesiones en el tejido corporal debido a cirugía, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis anormal, enfermedades que producen fibrosis del tejido, trastornos por movimiento repetitivo, trastornos de los tejidos que no están muy vascularizados y respuestas proliferativas asociadas a trasplantes de órganos.

En general, las células en un tumor benigno conservan sus características diferenciadas y no se dividen de manera totalmente descontrolada. Un tumor benigno suele estar localizado y ser no metastásico. Los tipos específicos de tumores benignos que pueden tratarse usando la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de conductos biliares, cistanoma de conductos biliares, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular regenerativa, tracomias y granulomas piógenos.

En un tumor maligno las células se vuelven indiferenciadas, no responden a las señales de control del crecimiento del cuerpo y se multiplican de manera descontrolada. El tumor maligno es invasivo y puede propagarse a sitios distantes (metástasis). Los tumores malignos generalmente se dividen en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. Un tumor secundario o metástasis, es un tumor que se origina en otras partes del cuerpo, pero que ahora se ha diseminado a un órgano lejano. Las vías comunes para la metástasis son el crecimiento directo en estructuras adyacentes, la diseminación a través de los sistemas vascular o linfático y el rastreo a lo largo de planos tisulares y espacios corporales (líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.)

Los tipos específicos de cáncer o tumores malignos, ya sean primarios o secundarios, que puede tratarse usando la presente invención incluyen cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, de vesícula biliar, de páncreas, de recto, de paratiroides, tiroides, de glándulas suprarrenales, de tejido neural, de cabeza y cuello, de colon, de estómago, de bronquios, de riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo ulcerante y papilar, carcinoma metastásico cutáneo, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón microcítico, cálculos biliares, tumor de células de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas de la mucosa, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomiomático, displasia

y carcinoma in situ del cuello del útero, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejido blando, carcinoide maligno, lesión cutánea tóxica, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico u otro sarcoma, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multifrmo, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

5 Los trastornos hemáticos incluyen el crecimiento anormal de células sanguíneas que puede conducir a cambios displásicos en las células sanguíneas y tumores malignos hemáticos tales como diversas leucemias. Los ejemplos de trastornos hemáticos incluyen, entre otros, leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica, síndromes mielodisplásicos y anemia de células falciformes.

10 El tratamiento de la proliferación celular anormal debido a lesiones en el tejido corporal durante la cirugía puede ser posible para una diversidad de procedimientos quirúrgicos, incluyendo la cirugía de articulaciones, la cirugía intestinal y la cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen el enfisema.

15 Los trastornos por movimiento repetitivo que pueden tratarse usando la presente invención incluyen el síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de trastornos de proliferación celular que pueden tratarse usando la invención es un tumor óseo.

20 Las respuestas proliferativas asociadas al trasplante de órganos que pueden tratarse usando la presente invención incluyen aquellas respuestas proliferativas que contribuyen a potenciales rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden producirse durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón y otros órganos corporales o sistemas de órganos.

25 La angiogénesis anormal que puede tratarse usando la presente invención incluyen las angiogénesis anormales que acompañan a la artritis reumatoide, el edema y la lesión cerebrales relacionados con la isquemia-reperusión, isquemia cortical, hiperplasia de ovario y hipervascularidad, (síndrome de ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares, tales como la retinopatía del prematuro (fibroplástica retrolental), la degeneración muscular, el rechazo del injerto de córnea, el glaucoma neurovascular y el síndrome de Oster Webber.

30 Las enfermedades asociadas a la angiogénesis anormal requieren o inducen el crecimiento vascular. Por ejemplo, la angiogénesis corneal involucra tres fases: un período latente prevascular, una neovascularización activa y la maduración y regresión vasculares. La identidad y el mecanismo de diversos factores angiogénicos, incluyendo los elementos de la respuesta inflamatoria, tales como leucocitos, plaquetas, citocinas y eicosanoides, o los componentes plasmáticos no identificados, aún no se han revelado.

35 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis no deseada o anormal, ya sea solas o en combinación con un agente antineoplásico cuya actividad como agente antineoplásico in vivo se ve afectado adversamente por altos niveles de metilación del ADN. La dosis particular de estos agentes requerida para inhibir la angiogénesis y/o las enfermedades angiogénicas puede depender de la gravedad de la afección, la vía de administración y los factores relacionados que pueda decidir el médico responsable. En general, las dosis diarias aceptadas y eficaces son la cantidad suficiente para inhibir eficazmente la angiogénesis y/o las enfermedades angiogénicas.

45 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar una diversidad de enfermedades asociadas a la angiogénesis indeseable tales como la neovascularización coroidea/retiniana y la neovascularización corneal. Los ejemplos de neovascularización retiniana/coroidea incluyen, entre otros, enfermedades de Best, miopía, fosas ópticas, enfermedades de Stargardt, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión de arterias, anemia de células falciformes, sarcoide, sífilis, pseudoxantoma elástico carotídeo, enfermedades obstructivas, uveítis/vitritis crónica, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía del prematuro, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, enfermedades de Behcet, infecciones que provocan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, paris planitis, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo y complicaciones posteriores al láser, enfermedades asociadas a la rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades provocadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa. Entre los ejemplos de neovascularización corneal se incluyen, pero sin limitación, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, queratitis pterigea seca, enfermedad de Sjögren, acné rosácea, flectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto corneal, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigóidea, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por Micobacterias, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes zoster, infecciones por protozoos y sarcoma de Kaposi.

65 En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades inflamatorias crónicas asociadas a la angiogénesis anormal, ya sea solas o en combinación con un

agente antineoplásico cuya actividad como agente antineoplásico *in vivo* se va afectada adversamente por altos niveles de metilación del ADN. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener una afluencia de células inflamatorias. La afluencia y la presencia de las células inflamatorias producen granulomas y, por tanto, mantienen el estado inflamatorio crónico. La inhibición de la angiogénesis usando las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede prevenir la formación de los granulomas, aliviando de este modo la enfermedad. Los ejemplos de enfermedad inflamatoria crónica incluyen, entre otros, enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la psoriasis, la sarcoidosis y la artritis reumatoide.

Las enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se caracterizan por inflamación crónica y angiogénesis en diversos sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la enfermedad de Crohn se presenta como una enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta más habitualmente al íleon distal y al colon, pero también puede producirse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área perianal. Los pacientes con enfermedad de Crohn generalmente tienen diarrea crónica asociada a dolor abdominal, fiebre, anorexia, pérdida de peso e hinchazón abdominal. La colitis ulcerosa es también una enfermedad crónica, inespecífica, inflamatoria y ulcerosa que surge en la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea sanguinolenta. Estas enfermedades inflamatorias del intestino generalmente están causadas por una inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, que implica nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis mediante las formulaciones farmacéuticas de la presente invención debe inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades inflamatorias intestinales también presentan manifestaciones intestinales adicionales, tales como lesiones cutáneas. Dichas lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden producirse en muchos sitios distintos del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por las formulaciones farmacéuticas de la presente invención debería reducir la afluencia de células inflamatorias y prevenir la formación de lesiones.

La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como un trastorno granulomatoso multisistémico. Los granulomas de la presente enfermedad pueden formarse en cualquier parte del cuerpo y, por tanto, los síntomas dependen del sitio de los granulomas y de si la enfermedad está activa. Los granulomas son creados por los brotes capilares angiogénicos que proporcionan un suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención para inhibir la angiogénesis, dicha formación de granulomas puede inhibirse. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de diversos tamaños. El tratamiento con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención debe prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener las lesiones características y proporcionar al paciente alivio de los síntomas.

La artritis reumatoide (RA) es también una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación inespecífica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el revestimiento sinovial de las articulaciones sufren angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies reactivas de oxígeno que conducen al crecimiento del paño sinovial y la destrucción del cartílago. Los factores implicados en la angiogénesis pueden contribuir activamente y ayudar a mantener el estado de inflamación crónica de la artritis reumatoide. El tratamiento con las formulaciones farmacéuticas de la presente invención solas o en combinación con otros agentes anti-AR puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica y proporcionar al paciente con AR el alivio de los síntomas.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas a la síntesis de hemoglobina anormal. Las formulaciones que contienen decitabina estimulan la síntesis de hemoglobina fetal porque el mecanismo de incorporación al ADN se asocia a la hipometilación del ADN. Los ejemplos de enfermedades asociadas a la síntesis anormal de hemoglobina incluyen, pero no se limitan a, anemia de células falciformes y talasemia  $\beta$ .

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para controlar la expresión génica intracelular. La metilación del ADN se asocia al control de la expresión génica. Específicamente, la metilación en o cerca de los promotores inhibe la transcripción, mientras que la desmetilación restaura la expresión. Los ejemplos de las posibles aplicaciones de los mecanismos descritos incluyen la inhibición del crecimiento modulada terapéuticamente, la inducción de la apoptosis y la diferenciación celular.

La activación génica facilitada por las formulaciones farmacéuticas de la presente invención puede inducir la diferenciación de células con fines terapéuticos. La diferenciación celular se induce a través del mecanismo de hipometilación. Los ejemplos de diferenciación morfológica y funcional incluyen, pero no se limitan a, la diferenciación hacia la formación de células musculares, miotubos, células de linajes eritroides y linfoides.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son trastornos de las células madre hematopoyéticas clonales heterogéneos asociados a la presencia de cambios displásicos en uno o más de los linajes hematopoyéticos, incluyendo cambios displásicos en la serie mieloide, eritroide y megacariocítica. Estos cambios dan como resultado citopenias en uno o

más de los tres linajes. Los sujetos que padecen SMD normalmente desarrollan complicaciones relacionadas con anemia, neutropenia (infecciones) o trombocitopenia (sangrado). En general, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 % de los sujetos con SMD desarrollan leucemia aguda. Los síndromes mielodisplásicos representativos incluyen leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena crónica.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es el tipo más común de leucemia aguda en adultos. Varios trastornos genéticos hereditarios y estados de inmunodeficiencia se asocian a un mayor riesgo de LMA. Estos incluyen trastornos con defectos en la estabilidad del ADN que conducen a roturas cromosómicas aleatorias, tales como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, análogos de Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

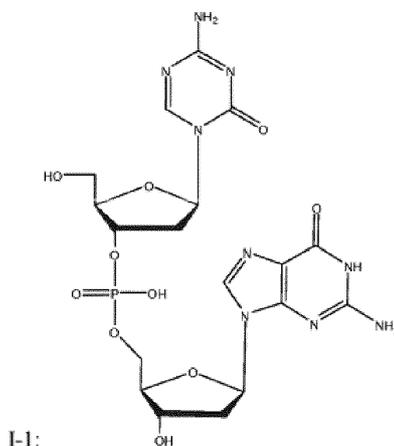
La leucemia promielocítica aguda (LPMA) representa un subgrupo distinto de la LMA. Este subtipo se caracteriza por blastos promielocíticos que contienen la translocación cromosómica 15; 17. Esta translocación conduce a la generación de un transcrito de fusión que comprende una secuencia del receptor de ácido retinoico y una secuencia de leucemia promielocítica.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad heterogénea con características clínicas distintas mostradas por diversos subtipos. Se han demostrado anomalías citogenéticas recurrentes en la LLA. La anomalía citogenética asociada más común es la translocación 9; 22 que conduce al desarrollo del cromosoma Filadelfia.

La leucemia mielógena crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo clonal de una célula madre pluripotente, generalmente provocado por radiación ionizante. La LMC se caracteriza por una anomalía cromosómica específica que implica la translocación de los cromosomas 9 y 22, creando el cromosoma Filadelfia.

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden usarse para proporcionar terapia para un SMD. En algunas realizaciones, una formulación puede proporcionar terapia para más de un SMD en una sola administración.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una formulación que comprende: a) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; b) un disolvente que comprende aproximadamente el 65 % de propilenglicol; aproximadamente el 25 % de glicerina; y aproximadamente el 10 % de etanol, en el que el disolvente es sustancialmente anhidro; y c) opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, el compuesto existe como una sal de sodio.

En algunas realizaciones, el disolvente tiene un 65 % de propilenglicol; un 25 % de glicerina; y un 10 % de etanol.

En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Inhibición de la metilación del ADN por los compuestos de la invención.

La actividad de desmetilación de compuestos de la invención se sometió a ensayo en un ensayo celular de proteína fluorescente verde (PFV). En el ensayo, una disminución en la metilación resultante de la exposición a un inhibidor de la metilación condujo a la expresión de PFV y se puntuó fácilmente.

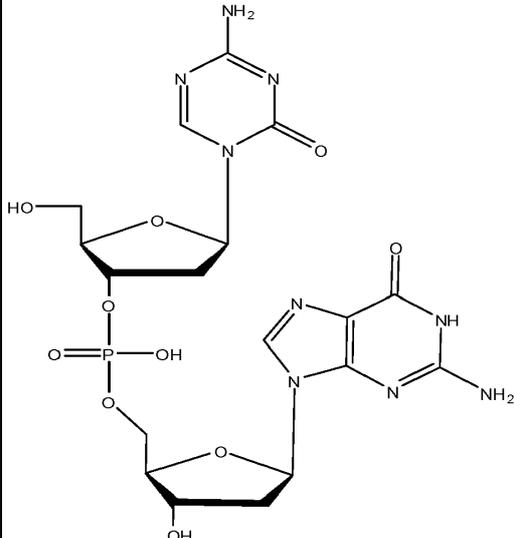
5 La estirpe celular CMV-EE210 que contiene el transgén de PFV epigenéticamente silenciado se usó para someter a ensayo la reactivación de la expresión de PFV mediante citometría de flujo. Se preparó CMV-EE210 mediante la transfección de células NIH 3T3 con el plásmido pTR-UF/UF1/UF2, que contenía pBS(+) (Stratagene, Inc.) con un promotor de citomegalovirus (CMV) impulsando un gen de PFV humanizado adaptado para la expresión en células de mamíferos. Después de la transfección, las células que expresaban PFV de alto nivel se seleccionaron inicialmente mediante análisis por FACS y se clasificaron usando un citómetro MoFlo (Cytomation, Inc.).

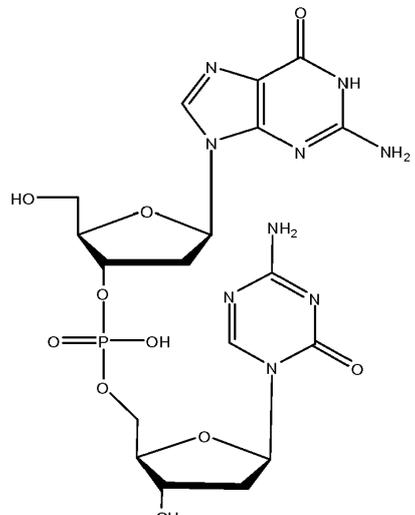
10 Se usó decitabina, un potente inhibidor de DNMT1 de mamíferos, como control positivo. Para detectar la reactivación de CMV-EE210, se añadió decitabina (1 µM) o un compuesto de ensayo (30-50 µM) al medio completo (DMEM sin rojo de fenol (Gibco, Life Technologies) complementado con suero bovino fetal al 10 % (Hyclone)). Después, las células se sembraron al 30 % de confluencia (~5000 células/pocillo) en una placa de 96 pocillos que contenía los compuestos de ensayo y se cultivaron durante tres días a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %.

15 Las placas se examinaron bajo un microscopio de fluorescencia usando un filtro de excitación de 450-490 (filtro de cubo 13, Leica, Deerfield 111.). Los pocillos se puntuaron como positivos para g1, positivos para g2 o g3 si se expresó PFV en el 10 %, 30 %, >75 % de células viables, respectivamente.

20 La Tabla 1 proporciona los resultados del ensayo para decitabina y los compuestos de ensayo como inhibidores de la metilación del ADN. PFV<sub>50</sub> es la concentración de un inhibidor a la que el nivel de expresión de la Proteína Fluorescente Verde (PFV) se reduce de g3 a g1/2. La Tabla 1 demuestra que los compuestos sometidos a ensayo inhiben la metilación del ADN de manera eficaz a bajas concentraciones, lo que da como resultado la reactivación de la transcripción del gen de PFV.

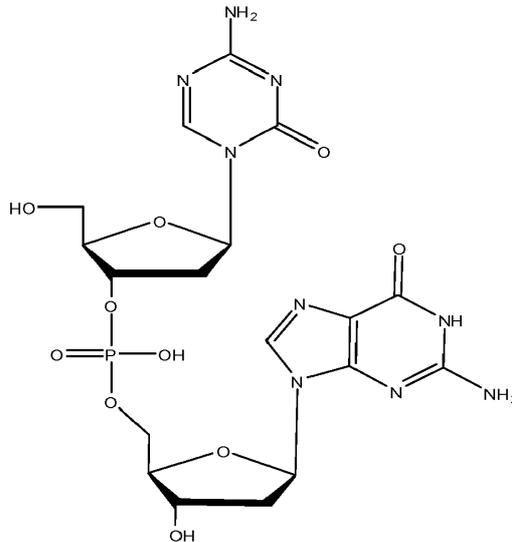
TABLA 1.

Compuesto	Nivel de expresión de PFV	PFV <sub>50</sub> (nM)
Decitabina	g3	500
I-1: 	g3	400

Compuesto	Nivel de expresión de PFV	PFV <sub>50</sub> (nM)
I-2: 	g3	700

Ejemplo 2: Estabilidad de un compuesto representativo en formulaciones de disolventes.

5 Se investigó la estabilidad de un compuesto de la invención en diversas formulaciones en diversas condiciones de almacenamiento. La estabilidad se determinó mediante HPLC en los intervalos de tiempo designados. Los resultados se resumen en la Tabla 2 para las formulaciones que comprenden una sal de sodio del compuesto I-1:



10

TABLA 2.

Formulación	Condiciones de almacenamiento	Punto temporal	Porcentaje de compuesto detectado	% de descomposición por hora
agua, pH 7,0	2-8 °C	0	95,8 %	0,14
		5 horas	95,1 %	
agua, pH 7,0	Temperatura ambiente	0	95,8 %	1,1
		5 horas	90,4 %	
DMSO/agua (1:1, p/p)	25 °C/humedad relativa del 60 %	0	93,7 %	0,72
		5 horas	90,1 %	
DMSO/agua (3:1, p/p)	25 °C/humedad relativa del 60 %	0	96,6 %	0,10
		24 horas	94,2 %	

Formulación	Condiciones de almacenamiento	Punto temporal	Porcentaje de compuesto detectado	% de descomposición por hora
Propilenglicol/glicerina (70:30, v/v)	Temperatura ambiente	0	96,8 %	0,021
		24 horas	96,3 %	
Propilenglicol/glicerina/etanol (65:25:10, p/p/p)	2-8 °C	0	95,8 %	0,00032
		3 meses	95,1 %	
	25 °C/humedad relativa del 60 %	0	95,8 %	0,013
		3 meses	67,6 %	

La solución del compuesto 1-1 en agua a pH 7, el pH al que los compuestos de esta clase son más estables, condujo a una rápida descomposición en unas pocas horas, incluso a temperaturas más bajas. El uso de DMSO/agua (1:1) proporcionó resultados ligeramente mejores a temperaturas más altas. Se observó una mejora en el uso de una formulación DMSO/agua 3:1. El compuesto era estable en DMSO anhidro. Esta estabilidad puede facilitar un proceso de fabricación.

En lo que respecta a la selección de disolventes farmacéuticamente aceptables para formulación final lista para la administración, el sistema de propilenglicol anhidro/glicerina proporciona una mejor estabilidad. La formulación final se preparó sustituyendo pequeñas cantidades de propilenglicol y glicerina con etanol, para proporcionar propilenglicol/glicerina/etanol (65:25:10). Esta formulación proporcionó una gran mejora en la solubilidad y estabilidad del compuesto a temperaturas más altas y más bajas.

Basándose en los experimentos realizados en agua, se podría haber esperado una mejora de 10 veces en la estabilidad al cambiar de temperatura ambiente a condiciones de almacenamiento más frías (2-8 °C). Sin embargo, en el sistema de propilenglicol/glicerina/etanol (65:25:10), el cambio de condiciones de almacenamiento de más calientes a más frías proporcionó una mejora de 40 veces en la estabilidad. Los efectos combinados del enfriamiento más la adición de etanol al sistema de propilenglicol/glicerina proporcionaron una mejora de 66 veces en la estabilidad. Dichas grandes mejoras en la estabilidad del compuesto 1-1 durante el almacenamiento no podían haberse esperado.

El sistema de propilenglicol/glicerina/etanol (65:25:10) proporcionó el Compuesto 1-1 en forma de una solución, que no tenía grumos y era fluida y adecuada para el paso a través de una aguja de calibre 23 sin complicaciones ni obstrucción. Se determinó que la solubilidad máxima del compuesto en este medio era de aproximadamente 130-150 mg/ml, lo que se compara favorablemente con la solubilidad acuosa de 20 mg/ml. La buena estabilidad química tomada, junto con la excelente solubilidad, identificaron el sistema de glicol/glicerina/etanol (65:25:10) como una formulación para su uso en experimentos con animales.

### Ejemplo 3: Estudios en animales con la formulación del EJEMPLO 2.

La formulación de glicol/glicerina/etanol (65:25:10) del EJEMPLO 2, que contenía equivalente de base libre 100 mg/ml de la sal de sodio del compuesto 1-1 se administró a animales vivos. Se usó una formulación de decitabina análoga para la comparación (vial de 50 mg de polvo de decitabina liofilizada reconstituido a 10 mg/ml con agua para inyección y se administró como infusiones mediante dilución en bolsas de infusión).

La administración de una dosis única de las formulaciones a monos (10 mg/kg) produjo concentraciones fisiológicas más altas del compuesto 1-1 ( $C_{m\acute{a}x}$  1,130 ng/ml; ABC de 1,469 ng·h/ml) que de decitabina ( $C_{m\acute{a}x}$  160 ng/ml; ABC de 340 ng·h/ml).

En un estudio de dosis repetidas, los monos se dosificaron 3 veces por semana por vía subcutánea (3 mg/kg). En el día 15, la exposición sistémica al compuesto 1-1 ( $C_{m\acute{a}x}$  181 ng/ml; ABC de 592 ng·h/ml) fue mayor que la de la decitabina ( $C_{m\acute{a}x}$  28 ng/ml; ABC de 99 ng·h/ml). Los parámetros farmacocinéticos de los compuestos no variaron significativamente durante el período de observación de 22 días y se detectó una acumulación mínima. (FIGURAS 1 y 2). Las propiedades farmacodinámicas (no mostradas) se controlaron y fueron aceptables. Las muestras de sangre se extrajeron periódicamente para analizar la metilación del ADN de LÍNEA-1.

Se observaron disminuciones en la metilación del ADN de LÍNEA-1, el indicador de actividad biológica, y la disminución continuó hasta la finalización del estudio en el día 22. La metilación de LÍNEA-1 observada fue significativamente diferente ( $p < 0,05$ ) del nivel de metilación observado antes de la dosificación inicial. (FIGURA 3.)

La formulación fue bien tolerada en las especies sometidas a ensayo. Se evaluaron tres pautas: a) dosis subcutánea una vez al día en ratas y conejos durante 5 días; b) dosis subcutánea una vez a la semana en conejos y macacos durante 28 días, según se tolere; y c) dosis subcutánea dos veces por semana en ratas durante 28 días según se

tolere. Los conejos toleraron bien la pauta de 5 días, hasta una dosis de 1,5 mg/kg/día, que es equivalente a 18 mg/kg/día en humanos, y la pauta semanal hasta una dosis de 1,5 mg/kg/semana durante 3 semanas.

5 Los macacos toleraron bien la pauta semanal, hasta una dosis de 3,0 mg/kg/semana durante 3 semanas, lo que equivale a 36 mg/kg/semana. Las ratas toleraron dosis mucho mayores: 30 mg/kg/día durante 5 días; y 20 mg/kg dos veces por semana durante 4 semanas.

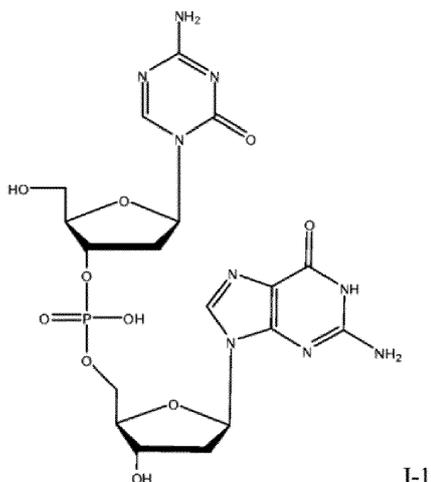
La toxicidad principal en todos los experimentos fue la mielosupresión. Sin embargo, la formulación subcutánea sometida a ensayo mostró menor mielosupresión y una recuperación más rápida.

10

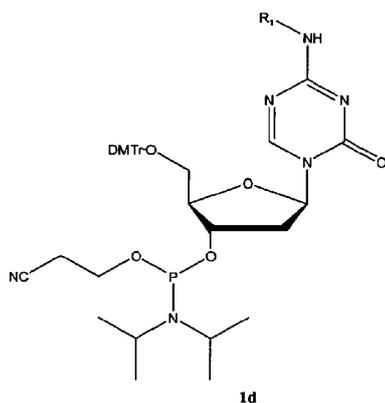
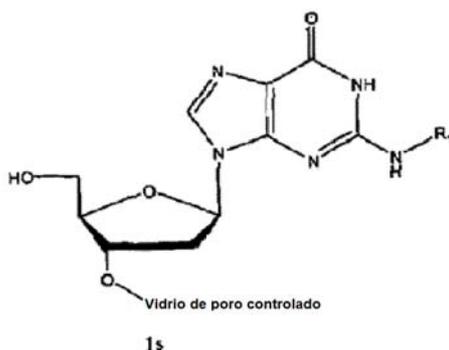
Ejemplo 4: Preparación de un kit de acuerdo con la invención

Primer recipiente: Compuesto de fórmula 1-1 para inyección. 100 mg

15 La sal de sodio del compuesto de fórmula:



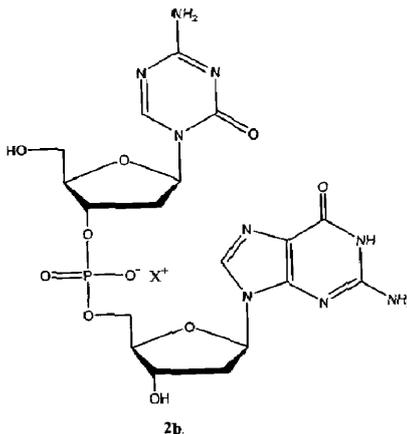
20 se preparó como se describe en el documento US 7.700.567 mediante acoplamiento de 1s (donde R<sub>1</sub> = grupo protector de carbamato) con componente básico de fosoramidita 1d:



25

Un soporte sólido de CPG unido a 2'-desoxiguanosina protegida 1s (donde  $R_1 = \text{terc-butil fenoxiacetilo}$ ) se acopló con 2-2,5 equivalentes de fosoramidita de fenoxiacetil decitabina (1d, donde  $R_1 = \text{fenoxiacetilo}$ ) en presencia del 60 % de activador de bencilotetrazol 0,3 M (en acetonitrilo) durante 10 minutos. El soporte sólido de CPG que contenía dinucleótido DpG protegido se trató con 20 ml de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  50 mM en metanol durante 1 hora y 20 minutos. El producto acoplado se oxidó, se retiró el grupo protector y el compuesto resultante se lavó, se filtró y se purificó mediante HPLC ÄKTA Explorer 100 con una columna preparativa Gemini C18 (Phenomenex), 250x21,2 mm, 10  $\mu\text{m}$  con columna protectora (Phenomenex), 50x21,2 mm, 10  $\mu\text{m}$ , con acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7) en agua MilliQ (Fase móvil A) y acetonitrilo al 80 % en agua MilliQ (Fase móvil B), con un 2 % a un 20/25 % de Fase móvil B en volúmenes de columna.

El análisis por IEN-EM (-ve) de dinucleótido de DpG 2b:



donde  $X^+$  = trietilamonio (la masa exacta calculada para el compuesto neutro  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{P}$  es de 557,14), presentó  $m/z$  556,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$  y 1113,1 para  $[\text{2M}-\text{H}]^-$  (véase el espectro de masas en la Figura 31 del documento US 7700567).

La sal de sodio del compuesto de fórmula I-1, es decir, dinucleótido de DpG 2b, donde  $X^+$  = sodio, se obtuvo volviendo a disolver la sal de trietilamonio en 4 ml de agua, 0,2 ml de solución de  $\text{NaClO}_4$  2 M. Cuando se añadieron 36 ml de acetona, precipitó el dinucleótido. La solución se mantuvo a  $-20^\circ\text{C}$  durante varias horas y se centrifugó a 4000 rpm durante 20 minutos. El sobrenadante se descartó y el sólido se lavó con 30 ml de acetona, seguido de una centrifugación adicional a 4000 rpm durante 20 minutos. El precipitado, que se disolvió en agua y se liofilizó, presentó  $m/z$  556,0  $[\text{M}-\text{H}]^-$  (véase el espectro de masas en la Figura 36 del documento US 7700567).

#### Composición y llenado con formulación a granel

1. Basándose en el valor de ensayo del lote de la sal de sodio del compuesto de fórmula I-1, se calcularon las cantidades necesarias de sal y DMSO y se pesaron adecuadamente para el aumento a escala del lote previsto.
2. La sal de sodio del compuesto de fórmula I-1 se disolvió en DMSO utilizando un mezclador superior en un recipiente de acero inoxidable (AI) del tamaño apropiado.
3. Tras la solubilización completa del fármaco en DMSO, se sometieron a ensayo muestras de la solución a granel usando un método en proceso de UV o HPLC para determinar que la cantidad de sal de sodio del compuesto de fórmula I-1 estaba dentro del 95-105 % de la concentración objetivo.
4. La solución a granel se filtró a través de una serie de dos filtros de esterilización de 0,2 micrómetros esterilizados previamente que eran compatibles con DMSO y se recogió en un recipiente de sobrecarga de AI de 2 l.
5. La tasa de filtración se ajustó continuamente mediante un control visual de la cantidad disponible para llenar el recipiente de sobrecarga.
6. Se cargó un gramo de la solución a granel filtrada en cada uno de los viales de vidrio transparente despirogenados de 5 cc y la operación continuó hasta que se cargó toda la solución a granel filtrada.
7. Cada vial se tapó de forma automática y parcial en la línea de llenado con un tapón de lio de clorobutilo revestido con fluoropolímero, que se esterilizó previamente.
8. Los viales de producto se transfirieron a un liofilizador en condiciones de transferencia aséptica para el inicio del ciclo de liofilización.

#### Liofilización y cerrado de los viales

1. Los viales se liofilizaron usando los parámetros de ciclo que se muestran a continuación.

Congelación	Secado primario/secundario					Punto de ajuste final (condiciones de tapado)
Temperatura	-40 °C	-5 °C	10 °C	30 °C	60 °C	25 °C
Tiempo rampa (min)	133	117	50	67	100	-
Tiempo (min.)	360	1440	1440	1440	1440	mantener
Vacío (Pa)	- (nota: 13,33 Pa para evacuación a -50 °C)	100	100	50	50	6,66 Pa antes del segundo llenado

2. Una vez completado el ciclo de liofilización, el liofilizador se llenó nuevamente con nitrógeno y los viales se taparon completa y automáticamente.

5 3. Los viales se transfirieron asépticamente a un aislador donde cada uno de los viales se cerró automáticamente con una tapa de aluminio azul.

4. Los viales se inspeccionaron visualmente antes de proceder con el muestreo para los ensayos de liberación y la operación de etiquetado y envasado. Los viales se mantuvieron a 2-8 °C hasta que estuvieron listos.

10 Etiquetado y envasado

Cada vial se etiquetó por contenido aprobado y se envasó individualmente en una bolsa de papel de aluminio termosellada con un desecante al vacío. La bolsa de aluminio se etiquetó en el exterior con la misma etiqueta que se usó para el vial de producto. Los viales etiquetados y envasados se almacenaron a 2-8 °C hasta su distribución posterior.

DMSO residual

20 Se prepararon cuatro lotes de la misma escala de 3000 viales/lote usando el mismo proceso que se ha descrito anteriormente. El DMSO se retiró sistemáticamente a los siguientes niveles residuales para producir un polvo de color blanco sólido, lo que demuestra que la liofilización de la sal de sodio del compuesto de fórmula I-1 en DMSO como se ha descrito anteriormente produjo una sal de sodio segura y químicamente estable del compuesto de fórmula I-1 en forma de un polvo:

n.º	DMSO en mg/vial
Lote 1	25
Lote 2	28
Lote 3	27
Lote 4	29

25 Segundo recipiente: Diluyente para la reconstitución de la sal de sodio del compuesto de fórmula I-1, 3 ml

Composición y llenado de formulación a granel

30 1. Se añadieron cantidades calculadas (véase la tabla a continuación) de propilenglicol, etanol y glicerina en el orden mencionado anteriormente a un recipiente de acero inoxidable de tamaño apropiado equipado con un mezclador superior.

	% de cada ingrediente	Calidad	Función
Propilenglicol	65	NF, PhEur	Disolvente
Glicerina	25	NF, PhEur	Disolvente
Alcohol/Etanol	10	USP, PhEur	Agente diluyente

35 2. A la mezcla intermitente durante la adición de componentes le siguieron al menos 30 minutos de mezcla para producir una solución bien mezclada.

3. La solución a granel se filtró a través de una serie de dos filtros de esterilización compatibles de 0,2 micrómetros esterilizados previamente y se recogió en un recipiente de sobrecarga de AI de 2 l.

40 4. La tasa de filtración se ajustó mediante el control visual de la cantidad disponible para llenar el recipiente de sobrecarga.

## ES 2 702 495 T3

5. Se cargaron al menos 3,15 g, equivalentes a 3,0 ml, de la solución a granel filtrada en cada uno de los viales de vidrio transparente despirogenado de 5 cc, seguido de un tapado automático usando tapones de caucho de clorobutilo recubiertos con fluoropolímero.

6. Los viales tapados se cerraron con cápsulas abatibles de aluminio blanco esterilizado.

- 5 7. Los viales se inspeccionaron visualmente antes del muestreo para el ensayo de liberación y la operación de etiquetado y se almacenaron a 2-30 °C hasta que estuvieron listos.

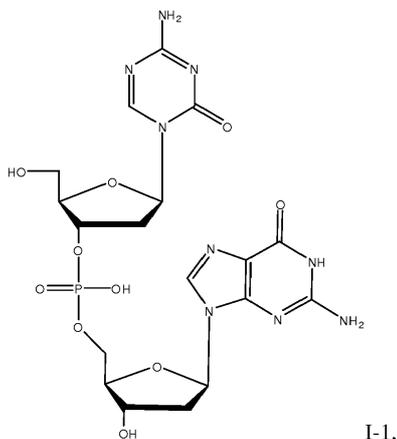
### Etiquetado y envasado

- 10 Cada vial de diluyente se etiquetó por contenido aprobado. Los viales etiquetados se almacenaron a 2-30 °C hasta su distribución posterior.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

5 (a) un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; disuelto en

10 (b) un disolvente sustancialmente anhidro que comprende del 60 % al 70 % de propilenglicol; del 20 % al 30 % de glicerina; y del 5 % al 15 % de etanol (p/p/p).

15 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho disolvente tiene un 65 % de propilenglicol; un 25 % de glicerina; y un 10 % de etanol (p/p/p).

3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha sal es una sal de sodio.

20 4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto está presente en una concentración de 80 mg/ml a 110 mg/ml, opcionalmente de aproximadamente 100 mg/ml.

25 5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente DMSO, opcionalmente en una relación de DMSO:compuesto de aproximadamente 2:aproximadamente 1; aproximadamente 1:aproximadamente 1; aproximadamente 0,5:aproximadamente 1; aproximadamente 0,3:aproximadamente 1; o 0,2-0,3:aproximadamente 1.

6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, adecuada para la administración por inyección subcutánea.

30 7. Un kit que comprende:

(a) un primer recipiente que contiene un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 3; y  
(b) un segundo recipiente que contiene un disolvente sustancialmente anhidro como se define en la reivindicación 1 o 2.

35 8. El kit de la reivindicación 7, en el que el compuesto está liofilizado.

9. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en el que el primer recipiente contiene de 80 mg a 110 mg de dicho compuesto.

40 10. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que el primer recipiente contiene aproximadamente 100 mg de dicho compuesto.

45 11. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, que comprende adicionalmente instrucciones para la administración por inyección subcutánea.

12. El kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en el que el compuesto está en forma de un polvo sustancialmente anhidro.

50 13. El kit de la reivindicación 12, en el que el polvo sustancialmente anhidro consiste esencialmente en dicho compuesto y DMSO, estando el DMSO presente en una cantidad de hasta el 200 % p/p.

14. El kit de la reivindicación 13, en el que el DMSO está presente en una cantidad del 20-30 % p/p de DMSO/compuesto.
- 5 15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende disolver un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 3 en un disolvente sustancialmente anhidro como se define en la reivindicación 1 o 2.
16. El proceso de la reivindicación 15, que comprende adicionalmente las etapas de:
- 10 (a) disolver dicho compuesto en DMSO para producir una solución de dicho compuesto en DMSO; y  
(b) liofilizar dicha solución de la etapa (a) para proporcionar dicho compuesto como un polvo sustancialmente anhidro.
- 15 17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o el kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, para su uso en el tratamiento del cáncer, el síndrome mielodisplásico, la leucemia o el tumor sólido.
- 20 18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o el kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, para su uso en el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer óseo, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, de vesícula biliar, de páncreas, de recto, de paratiroides, de tiroides, de glándulas suprarrenales, de tejido neural, de cabeza y cuello, de colon, de estómago, de bronquios, de riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo ulcerante y papilar, carcinoma metastásico cutáneo, osteosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón microcítico, cálculos biliares, tumor de células de los islotes, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovario, tumor leiomiomático, displasia y carcinoma in situ del cuello del útero, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma de tejido blando, carcinoide maligno, lesión cutánea tóxica, micosis fungoide, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico u otro sarcoma, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforma, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.
- 25 30 35 19. La formulación o el kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 en los que la leucemia se selecciona entre la leucemia mieloide aguda (LMA), la leucemia promielocítica aguda (LPMA), la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y la leucemia mielógena crónica (LMC).
- 20 35 40 20. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o el kit de una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a la síntesis anormal de hemoglobina.
- 40 21. La formulación o kit para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en la que la formulación es para la administración subcutánea.

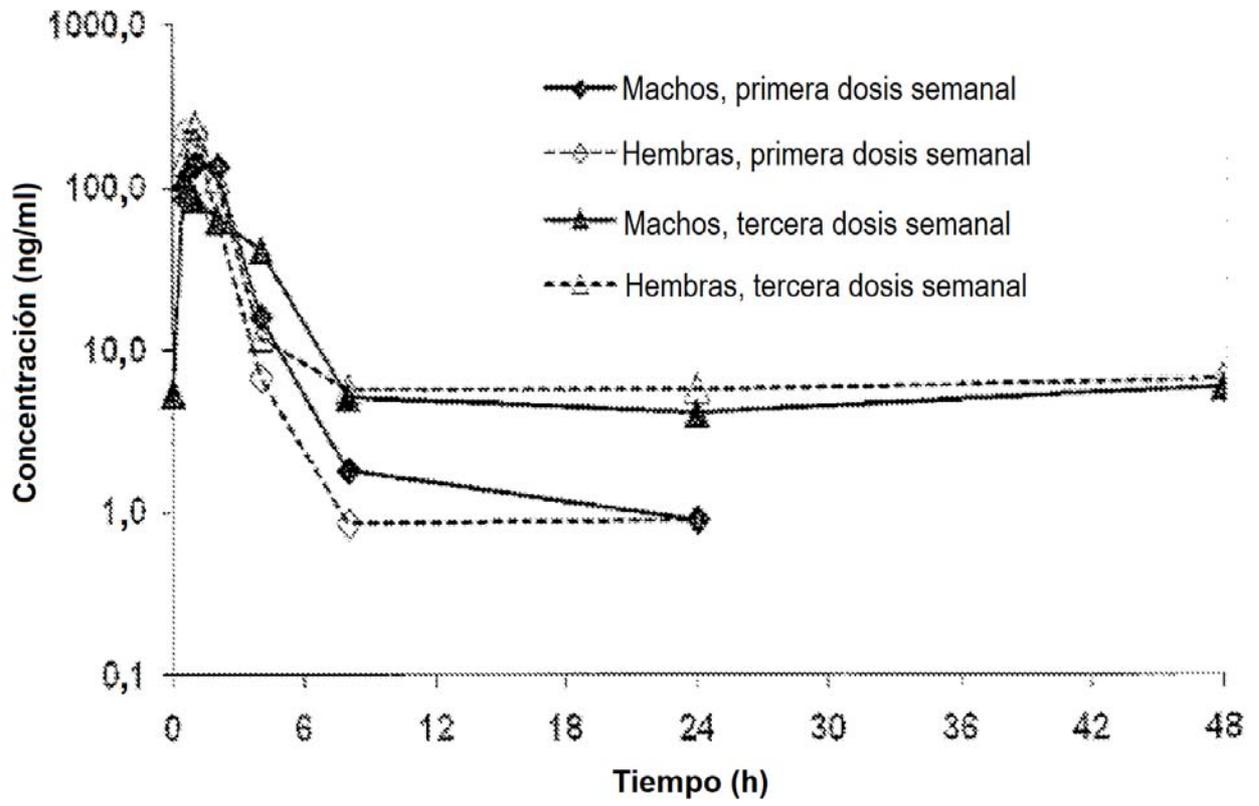


FIGURA 1

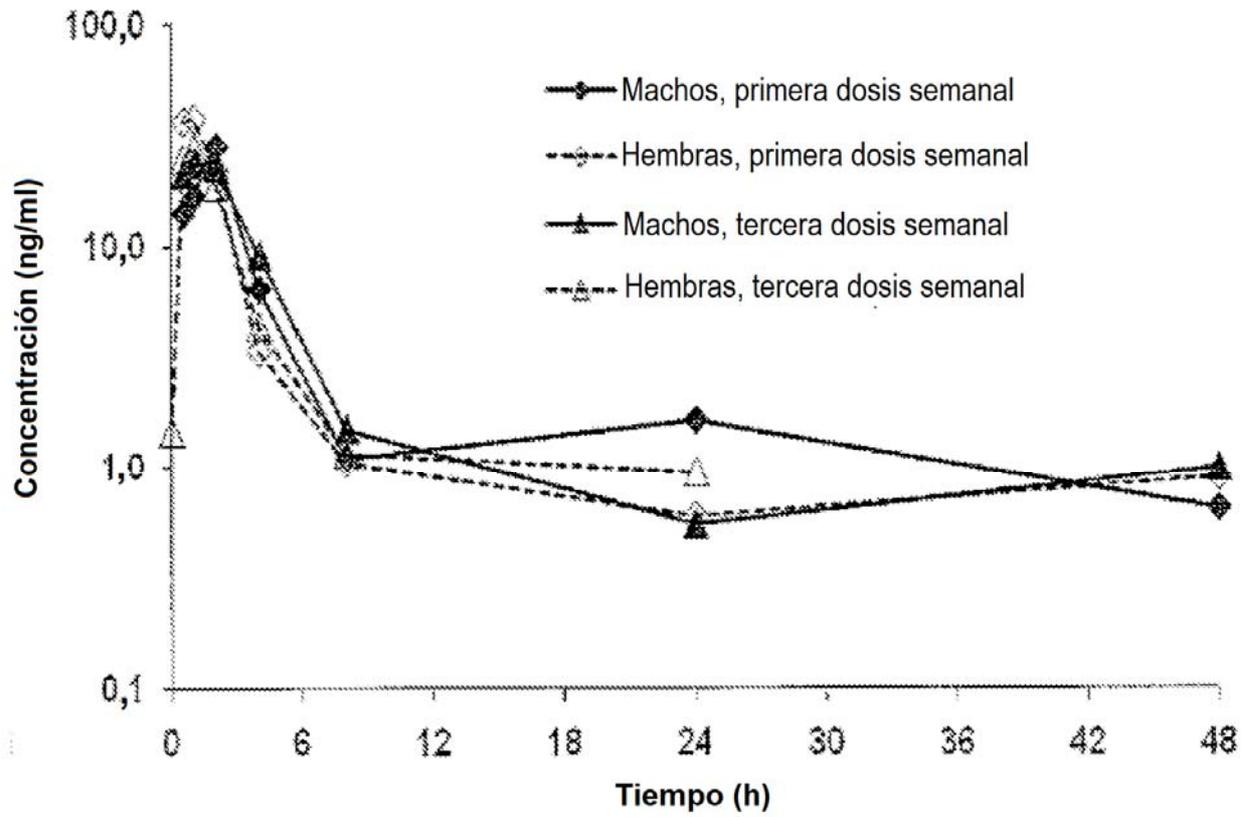


FIGURA 2

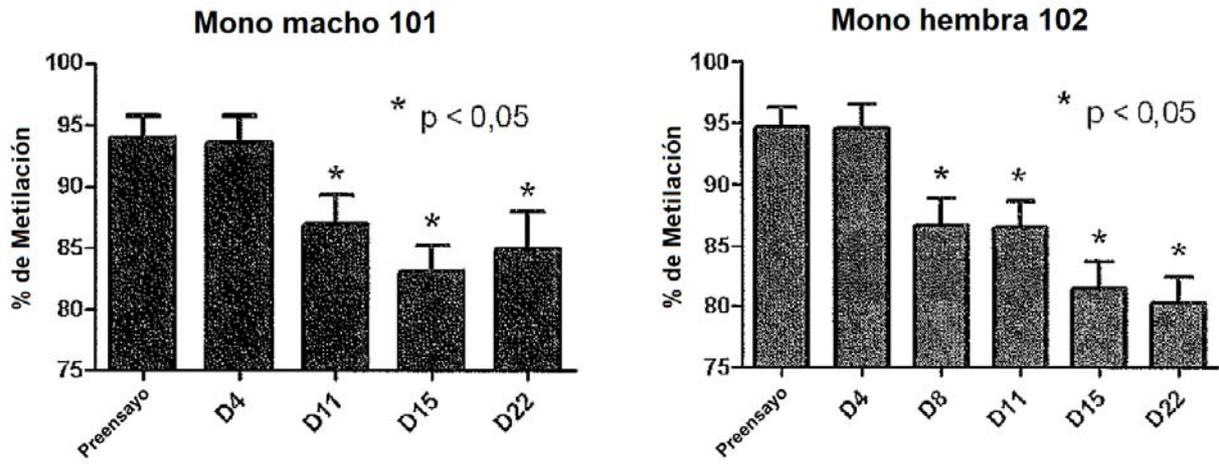


FIGURA 3

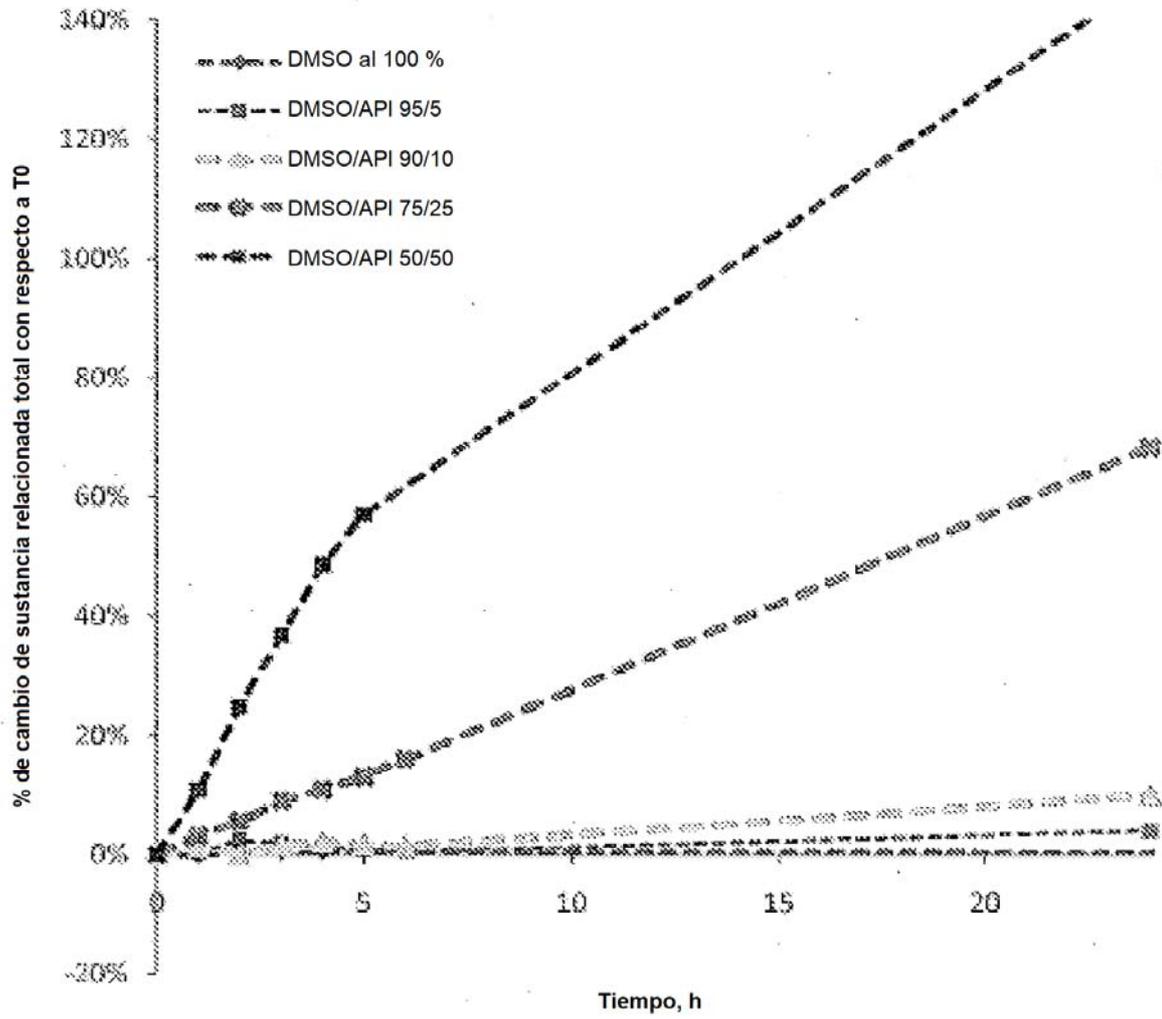


FIGURA 4