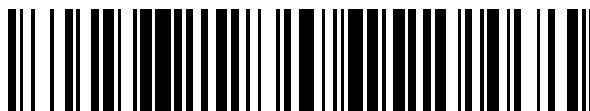


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 880**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>B82Y 5/00</b>	(2011.01)
<b>A61K 47/40</b>	(2006.01)
<b>C08B 37/16</b>	(2006.01)
<b>C08L 5/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/69</b>	(2007.01)
<b>A61K 31/198</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2010 PCT/US2010/036736**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10138920**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10781347 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2434886**

54 Título: **Composiciones inyectables de melfalán que comprenden un derivado de ciclodextrina y métodos de preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**29.05.2009 US 182560 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.06.2020**

73 Titular/es:

**CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**PIPKIN, JAMES D. y  
MACHATHA, STEPHEN G.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 767 880 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

Composiciones inyectables de melfalán que comprenden un derivado de ciclodextrina y métodos de preparación y uso de las mismas

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden melfalán y un derivado de ciclodextrina y a métodos de preparación y uso de las mismas, por ejemplo, para tratar trastornos y enfermedades que responden terapéuticamente al melfalán.

Antecedentes de la invención

15 El melfalán es un agente alquilante del tipo de la biscloroetilamina y es activo contra las células tumorales en reposo y en división rápida. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. N.º 3.032.584, 3.032.585 y 4.997.651. La Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. ha aprobado una composición inyectable de melfalán (ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline) para el tratamiento paliativo de pacientes con mieloma múltiple para quienes la terapia oral no es apropiada y ha aprobado una composición oral de melfalán (ALKERAN® Comprimidos, GlaxoSmithKline) para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y para la paliación del carcinoma epitelial no resecable del ovario.

20 El ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) se administra por vía intravenosa después de diluir en primer lugar un polvo estéril, apirógeno, criodesecado, que contiene clorhidrato de melfalán (equivalente a 50 mg de melfalán) y 20 mg de povidona con un diluyente estéril que contiene citrato de sodio (0,2 g), propilenglicol (6 ml), etanol (96 %, 0,52 ml) y agua, para un volumen total de 10 ml. La dosis intravenosa habitual es de 16 mg/m<sup>2</sup>, que se administra como una infusión única durante 15 a 20 minutos. El melfalán se administra por vía intravenosa en 4 dosis a intervalos de 2 semanas, después, tras una recuperación adecuada de la toxicidad, a intervalos de 4 semanas.

25 De acuerdo con la etiqueta de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline), después de la administración de ALKERAN® para inyección, las concentraciones plasmáticas de fármaco del melfalán disminuyen rápidamente de manera biexponencial con semividas de fase de distribución y fase de eliminación terminal de aproximadamente 10 y 75 minutos, respectivamente. El aclaramiento corporal total promedio es de 7 a 9 ml/min/kg (250 a 325 ml/min/m<sup>2</sup>). Un estudio ha publicado que tras repetir la dosis de 0,5 mg/kg cada 6 semanas, el aclaramiento de melfalán disminuyó de 8,1 ml/min/kg después del primer ciclo, a 5,5 ml/min/kg después del tercer ciclo, pero no disminuyó apreciablemente después del tercer ciclo. Las concentraciones plasmáticas medias máximas ( $\pm$  DT) de melfalán en pacientes con mieloma después de la administración de dosis de 10 o 20 mg/m<sup>2</sup> de melfalán fueron de  $1,2 \pm 0,4$  y  $2,8 \pm 1,9$   $\mu$ g/ml, respectivamente. Después de la administración intravenosa de 50 mg de melfalán, el volumen de distribución en estado estacionario de melfalán es de 0,5 l/kg. La extensión de la unión de melfalán a las proteínas plasmáticas varía del 60 % al 90 %. La albúmina sérica es la proteína de unión principal, mientras que la glicoproteína ácida  $\alpha$ 1 parece representar aproximadamente el 20 % de la unión a proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 30 % del fármaco está (covalentemente) unido irreversiblemente a proteínas plasmáticas. Se ha descubierto que las interacciones con inmunoglobulinas son insignificantes.

30 El melfalán se elimina del plasma principalmente mediante hidrólisis química a monohidroximelfalán y dihidroximelfalán. Aparte de estos productos de hidrólisis, no se han observado otros metabolitos de melfalán en seres humanos.

35 Los ensayos controlados que compararon el melfalán intravenoso con el oral demostraron una mayor mielosupresión con el melfalán administrado por vía intravenosa. Además, se han producido reacciones hipersensibles, incluyendo la anafilaxia, en aproximadamente el 2 % de los pacientes que recibieron melfalán intravenoso. El melfalán también experimenta hidrólisis rápida en solución acuosa. Véase S.A. Stout et al., *Int. J. Pharm.* 24: 193 (1985). El melfalán en el producto ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) también forma rápidamente un derivado de citrato tras la reconstitución y no puede refrigerarse debido a la precipitación del melfalán en la solución.

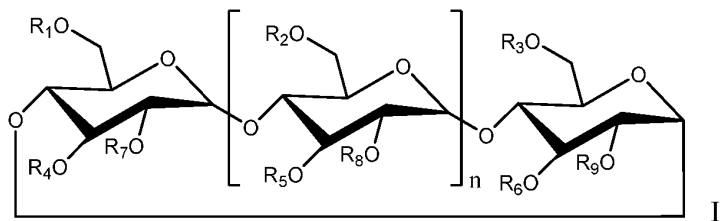
40 Se conocen composiciones de melfalán que comprenden un derivado de ciclodextrina como vehículo y/o diluyente. Véanse, por ejemplo, N.J. Medlicott, et al., *J. Pharm. Sci.* 87: 1138 (1998), D.Q. Ma et al., *Int. J. Pharm.* 189: 227 (1999), D.Q. Ma et al., *J. Pharm. Sci.* 89: 275 (2000) y T. Loftsson et. al., *Int. J. Pharm.* 57: 63 (1989) y las Patentes de los EE.UU. N.º 4.983.586, 5.024.998 y 6.583.125.

Breve resumen de la invención

45 Lo que se necesita es una formulación de melfalán que pueda minimizar la toxicología y el perfil de efectos secundarios del melfalán intravenoso. Lo que también se necesita es una formulación intravenosa de melfalán que tenga una biodisponibilidad aumentada y/o una tasa mejorada de inicio terapéutico. También se necesita una composición de

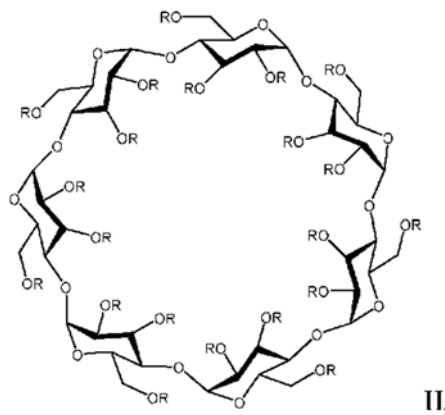
melfalán adecuada para la administración intravenosa que sea estable en condiciones ambientales y/o refrigeradas, y que pueda proporcionar melfalán completamente disuelto sin la necesidad de solubilizantes orgánicos (por ejemplo, etanol y/o propilenglicol y similares). Lo que también se necesita es una composición libre de componentes que formen rápidamente un derivado con melfalán. Lo que también se necesita es una composición de melfalán adecuada para la administración intravenosa que tenga una estabilidad mejorada, permitiendo de este modo infusiones de mayor duración y alargando el tiempo de exposición al melfalán que recibe un paciente en una única administración conveniente. Como se describe en el presente documento, se han desarrollado composiciones adecuadas para la administración oral o parenteral que incluyen melfalán y un derivado de ciclodextrina.

- 5
- 10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato, un tampón opcional y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



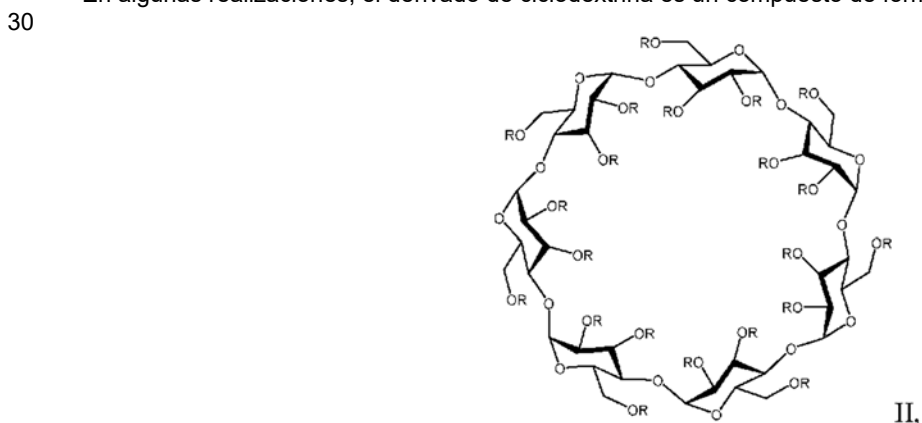
- 15 en donde n es 4, 5 o 6; en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son - H; en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 4 a 6; en donde la dilución de la composición farmacéutica con una solución acuosa proporciona una solución de melfalán lista para la infusión en la que el melfalán se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución, o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución; y en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de 50:1 a 100:1 (p/p) con respecto al melfalán.
- 20

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



- 25 en donde R = (H)<sub>21-x</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>x</sub> y x = 6,5.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



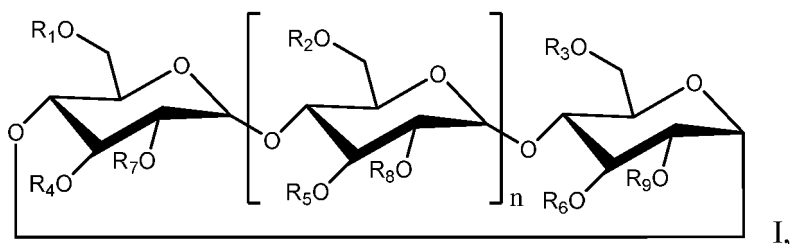
en donde  $R = (H)_{21-x}$  o  $(-CH_2)_4-SO_3^-Na^+$  y  $x = 6,5$ ; y

la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de 50:1 a 100:1 (p/p) con respecto al melfalán; o

5 la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de aproximadamente 55:1 (p/p) con respecto al melfalán; o

la composición farmacéutica comprende aproximadamente 200 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de 25:1 a 35:1 (p/p) con respecto al melfalán.

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica diluida para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno neoplásico, mediante la administración de la composición farmacéutica diluida mediante inyección al sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica diluida se prepara diluyendo una composición con un diluyente acuoso para proporcionar una composición farmacéutica diluida que comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



15 en donde  $n$  es 4, 5 o 6; en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  son independientemente un grupo  $C_1-C_8$ -(alquilen)- $SO_3^-$  de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son - Hp; en donde la composición farmacéutica diluida tiene un pH de 4 a 6; en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 50:1 (p/p) con respecto al melfalán; en donde el melfalán en la composición farmacéutica diluida se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución.

25 En algunas realizaciones, el trastorno neoplásico se selecciona entre: mieloma, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, melanoma, melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículos, cáncer de próstata avanzado, un cáncer neuroendocrino, melanoma metastásico (por ejemplo, melanoma ocular metastásico, melanoma cutáneo metastásico y similares), un tumor neuroendocrino metastásico, un tumor de adenocarcinoma metastásico, carcinoma hepatocelular, sarcoma osteógeno, policitemia vera, neoplasia de células plasmáticas, amiloidosis, escleromixedema y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el trastorno neoplásico es el mieloma múltiple y la administración es sistémica y proporciona tratamiento paliativo del mieloma múltiple.

35 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en un método para acondicionar un sujeto que necesite un trasplante de células madre, comprendiendo el método administrar una dosis de melfalán de 50 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup> por día al sujeto que necesite el trasplante de células madre.

40 En algunas realizaciones, al menos uno de entre  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  está sustituido con un grupo  $C_4$ -(alquilen)- $SO_3^-$  de cadena lineal.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una composición farmacéutica diluida está sustancialmente libre de alcohol.

45 En algunas realizaciones, el diluyente acuoso es una solución salina.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica diluida se almacena de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 48 horas antes de la administración. En algunas realizaciones, el melfalán en una composición farmacéutica de la presente invención se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución.

50 En algunas realizaciones, un sujeto que padece un trastorno neoplásico o que necesita un trasplante de células madre es un sujeto pediátrico.

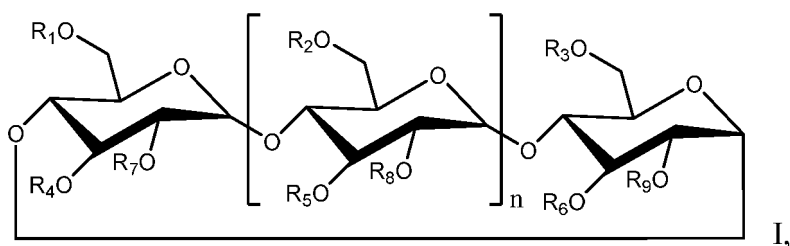
55 En algunas realizaciones, la administración se realiza por vía intravenosa. En algunas realizaciones, la administración se realiza a través de una perfusión en una extremidad.

En algunas realizaciones, la administración es durante un período de dos o más días.

En algunas realizaciones, la administración proporciona una  $C_{m\acute{a}x}$  de melfalán en un sujeto que es superior en al menos un 20 % o más que una  $C_{m\acute{a}x}$  de melfalán proporcionada mediante una formulación de melfalán que contiene una dosis equivalente de melfalán y que carece del derivado de ciclodextrina. En algunas realizaciones, la administración proporciona un  $AUC_{0-t}$  de melfalán en un sujeto que es superior en al menos un 20 % o más que un  $AUC_{0-t}$  de melfalán proporcionado por una formulación de melfalán que contiene una dosis equivalente de melfalán y que carece del derivado de ciclodextrina.

En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende diluir una composición concentrada de melfalán con un diluyente acuoso para proporcionar la composición farmacéutica.

La presente invención también se refiere a un kit farmacéutico que comprende un primer recipiente que comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y un polímero hidrosoluble opcional, y un segundo recipiente que comprende un diluyente acuoso, un tampón opcional y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



en donde  $n$  es 4, 5 o 6; en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son independientemente un grupo  $C_1$ - $C_8$ -(alquilen)- $SO_3^-$  de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son - H; en donde el derivado de ciclodextrina está presente en el segundo recipiente en una concentración de al menos 50:1 (p/p) con respecto al melfalán; y en donde la combinación del primer recipiente y el segundo recipiente proporciona una composición farmacéutica diluida que tiene un pH de 4 a 6 que se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución.

En algunas realizaciones, un primer recipiente comprende povidona en una cantidad de 10 mg a 30 mg y un segundo recipiente comprende un agente de ajuste de pH en una concentración suficiente para proporcionar un pH de 4 a 6 cuando el primer recipiente y el segundo recipiente se combinan.

Otras realizaciones, características y ventajas de las presentes invenciones, así como la composición, estructura y funcionamiento de las diversas realizaciones de la presente invención, se describen en detalle a continuación en referencia a los dibujos adjuntos.

#### Breve descripción de las figuras

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran una o más realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven adicionalmente para explicar los principios de la invención y para permitir que un experto en la materia pertinente prepare y use la invención.

La FIG. 1 proporciona una representación gráfica de la solubilidad del melfalán de base libre en función del pH y la concentración de un derivado de ciclodextrina.

La FIG. 2 proporciona una representación gráfica de la solubilidad del melfalán de base libre y del clorhidrato de melfalán a pH 7,5 en función de la concentración de un derivado de ciclodextrina.

Las FIG. 3 y 4 proporcionan diagramas de flujo que describen procesos para preparar una forma farmacéutica unitaria de la presente invención.

Las FIG. 5A-5B proporcionan una representación gráfica de las concentraciones normalizadas con respecto a la dosis de melfalán en sangre completa (FIG. 5A) y plasma (FIG. 5B) después de la administración intravenosa a ratas Sprague-Dawley macho usando una formulación de melfalán que contenía un derivado de ciclodextrina ( $SBE_{6,5}\text{-}\beta\text{-CD}$ ) y una formulación de melfalán sin ciclodextrina (ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline).

La FIG. 6 proporciona una representación gráfica de la concentración media de melfalán en plasma en un paciente humano después de la administración intravenosa de una formulación de melfalán que contenía un derivado de ciclodextrina ( $SBE_{6,5}\text{-}\beta\text{-CD}$ ) y después de la administración intravenosa de una formulación de melfalán sin ciclodextrina (HCl de melfalán inyectable, Bioniche Pharma USA).

Ahora se describirán una o más realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos. En los dibujos, números de referencia similares pueden indicar elementos idénticos o funcionalmente similares. Adicionalmente, el dígito o dígitos más a la izquierda de un número de referencia pueden identificar el dibujo en el que el número de referencia aparece en primer lugar.

## Descripción detallada de la invención

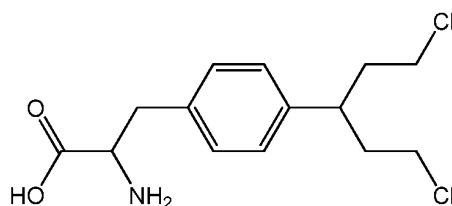
La presente memoria descriptiva desvela una o más realizaciones que incorporan las características de la presente invención. La realización o realizaciones que se desvelan simplemente ejemplifican la invención. El alcance de la invención no se limita a la realización o realizaciones que se desvelan. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas al presente documento.

A lo largo de la memoria descriptiva, se contempla que el uso del término "aproximadamente" con respecto a cualquier cantidad incluye esa cantidad. Por ejemplo, en el presente documento, se contempla que "aproximadamente 10 ml" incluye "10 ml", así como los valores que se entiende en la técnica que son aproximadamente 10 ml con respecto a la entidad que se describe.

La invención incluye combinaciones y subcombinaciones de los diversos aspectos y realizaciones que se desvelan en el presente documento. Además, cuando se describe una propiedad, estructura o característica particular en relación con una realización, se entiende que está dentro del conocimiento de un experto en la materia efectuar dicha propiedad, estructura o característica en relación con otras realizaciones ya sea que se describa explícitamente o no. Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, reivindicaciones y figuras adjuntas.

## Melfalán

Las composiciones, formulaciones y formas farmacéuticas unitarias de la presente invención comprenden melfalán, que tiene la siguiente estructura química:



Como se usa en el presente documento, el término "melfalán" se refiere al isómero L del compuesto anterior, 4-[bis(cloroetilo)amino]fenilalanina, así como sales de adición, polimorfos, solvatos, hidratos, deshidratos, cocristales, formas anhidras y amorfas del mismo. Melfalán contiene un átomo quiral y, por tanto, como se usa en el presente documento, "melfalán" puede referirse a la forma sustancialmente pura del isómero L. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro" se refiere a melfalán que tiene una pureza del 90 % o más, del 95 % o más, del 98 % o más, del 99 % o más, del 99,5 % o más o del 99,9 % o más.

El isómero D del compuesto anterior, conocido como medfalán, es menos activo contra determinados tumores animales y la dosis necesaria para producir efectos en los cromosomas es superior a la requerida con el melfalán. La forma racémica (DL-) se conoce como merfalán o sarcolisina. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención están sustancialmente libres de medfalán. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden melfalán en forma de una sal de clorhidrato que tiene una pureza del 95 % o más, del 98 % o más, del 99 % o más, del 99,9 % o más o del 99,99 % o más.

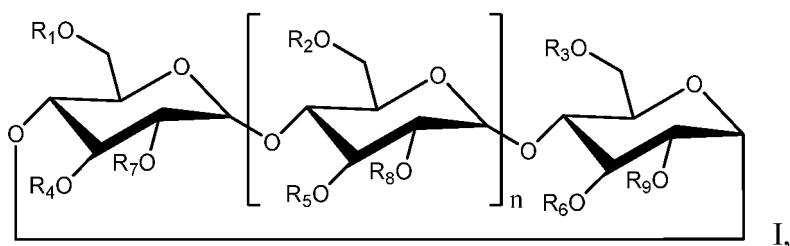
El melfalán es un agente alquilante bifuncional que es activo contra enfermedades neoplásicas humanas seleccionadas. La fórmula molecular para el melfalán es  $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$  y el peso molecular de la forma de base libre es de 305,20 g/mol. El melfalán es prácticamente insoluble en agua (pH 7) y tiene un pKa de aproximadamente 2,5.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden melfalán en forma de una sal de clorhidrato. Como se usa en el presente documento, "melfalán en forma de una sal de clorhidrato" se refiere a la sal de adición de ácido clorhídrico del compuesto anterior. Sin embargo, se proporcionan cantidades y concentraciones de melfalán en referencia a una masa equivalente de melfalán de base libre. Por tanto, 5 mg de "melfalán en forma de una sal de clorhidrato" se refiere a 5 mg del agente activo melfalán, excluyendo la sal de adición de clorhidrato, que si se tuviese en cuenta proporcionaría una masa total de aproximadamente 5,6 mg.

## Derivados de ciclodextrina

Las composiciones, formulaciones y/o formas farmacéuticas unitarias de la presente invención comprenden un derivado de ciclodextrina. Como se usa en el presente documento, "derivado de ciclodextrina" se refiere a un oligosacárido cíclico que comprende cinco o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosido unidas en una configuración 1 $\rightarrow$ 4 circular y que comprende un grupo sustituyente unido a una o más de las unidades de glucopiranosido en la posición o posiciones 2, 3 y/o 6 a través de un enlace éter (-O-R-, donde R se refiere al grupo sustituyente).

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula I:



5 en donde n es 4, 5 o 6, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H.

10 En algunas realizaciones, una ciclodextrina para su uso con la presente invención se selecciona basándose en un grado promedio de sustitución ("GPS"), que como se usa en el presente documento se refiere al número promedio de grupos sustituyentes por molécula de ciclodextrina. El grado promedio de sustitución para derivados de ciclodextrina se describe en detalle en el documento WO 2009/018069. Como se usa en el presente documento, una composición  
 15 derivada de ciclodextrina para su uso con la presente invención se denomina mediante la siguiente notación: el sustituyente o sustituyentes se abrevian (por ejemplo, los grupos sulfobutil éter se abrevian como "SBE") con un subíndice que indica los GPS del sustituyente y se define la estructura de ciclodextrina. Por ejemplo, una composición de β-ciclodextrina derivatizada con sulfobutil éter que tiene un GPS de 6,5 se denomina "SBE<sub>6,5</sub>-β-CD". Como segundo  
 20 ejemplo, una composición de β-ciclodextrina que comprende moléculas de ciclodextrina derivatizadas con grupos sulfobutil éter e hidroxipropilo se denomina "SBE<sub>4,2</sub>-HP<sub>2,5</sub>-β-CD", en donde el GPS de los grupos sulfobutil éter es de 4,2 y el GPS de los grupos hidroxipropilo es de 2,5.

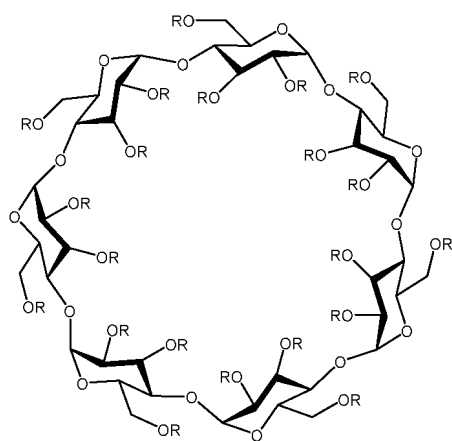
Los derivados de ciclodextrina adecuados para su uso con la presente invención incluyen composiciones de  
 25 ciclodextrina que llevan grupos sustituyentes (R<sub>1</sub>-R<sub>9</sub> y R en las fórmulas I y II, respectivamente) que se seleccionan independientemente entre: -H y un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada.

En algunas realizaciones, al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> de la fórmula I está sustituido con  
 30 un grupo C<sub>4</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal. Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de ejemplo adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero sin limitación, sulfoetilo, sulfopropilo, 1-metil-sulfopropilo, sulfobutilo, 1-metil-sulfobutilo, 2-metil-sulfobutilo, 1-metil-sulfobut-3-ilo, 2-etil-sulfobutilo, 3-etil-sulfobutilo, sulfopentilo, 1-sulfopent-3-ilo, sulfohexilo, sulfoheptilo, sulfooctilo y similares, y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "opcionalmente sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes opcionales  
 35 seleccionados entre: halógeno (es decir, -F, -Cl, -Br, -I), -NO<sub>2</sub>, -C≡N, -OR<sub>22</sub>, -SR<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -C(=O)OR<sub>22</sub>, -C(=O)R<sub>22</sub>, -C(=O)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sub>22</sub>, -SO<sub>2</sub>N(H)C(=O)OR<sub>22</sub> (en donde R<sub>22</sub> no es H), -N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>22</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -N(R<sub>22</sub>)C(O)<sub>m</sub>R<sub>22</sub> (en donde m = 1 o 2), -N(R<sub>22</sub>)C(O)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -N(R<sub>22</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=O)R<sub>22</sub>, -O-C(=O)OR<sub>22</sub>, -O-C(=O)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)SO<sub>2</sub>N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(H)SO<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, oxo (o ceto, es decir, =O), tioxo (es decir, =S), imino (es decir, =NR<sub>22</sub>), -NR<sub>22</sub>-C(=NR<sub>22</sub>)R<sub>22</sub>, -NR<sub>22</sub>-C(=NR<sub>22</sub>)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sub>22</sub>)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=NR<sub>22</sub>)N(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>, -O-C(=NR<sub>22</sub>)R<sub>22</sub>, -C(=NR<sub>22</sub>)R<sub>22</sub>, -C(=NR<sub>22</sub>)OR<sub>22</sub> y formas iónicas de los mismos (por ejemplo, -N<sup>+</sup>(R<sub>22</sub>)<sub>2</sub>X<sup>-</sup> y similares, en donde X<sup>-</sup> es un anión farmacéuticamente aceptable), en donde R<sub>22</sub> se selecciona independientemente en cada  
 40 aparición entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Las composiciones de ciclodextrina de ejemplo y los métodos de preparación de las mismas, que son adecuadas para  
 45 su uso con la presente invención, también incluyen aquellos descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.134.127, 5.241.059, 5.376.645, 5.874.418, 6.046.177, 6.133.248, 6.153.746, 6.204.256, 7.034.013, 7.629.331 y 7.635.773, la Publicación de los EE.UU. N.º 2009/0012042 y la Publicación PCT N.º WO 2005/117911.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



II,

en donde  $R = (H)_{21-x}$  o  $(-CH_2)_4-SO_3^-Na^+$ . En algunas realizaciones,  $x = 6,5$ . En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina de fórmula II tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2163 g/mol.

En el presente documento también se desvela un derivado de ciclodextrina que es una sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina que tiene un GPS de aproximadamente 7 (por ejemplo, CAPTISOL®, CyDex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS). La ciclodextrina CAPTISOL® es un derivado polianiónico de  $\beta$ -ciclodextrina con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipófila de la ciclodextrina por un grupo espaciador de butil éter o sulfobutil éter (SBE). Se ha demostrado que la ciclodextrina CAPTISOL® es segura cuando se administra por vía parenteral, por vía oral o a través de inhalación, y no presenta la nefrotoxicidad asociada a la  $\beta$ -ciclodextrina. Con respecto a la  $\beta$ -ciclodextrina, la sulfoalquil éter ciclodextrina CAPTISOL® proporciona características de formación de complejos comparables o superiores y una solubilidad en agua superior que excede 90 g por 100 ml, una mejora de 50 veces. El melfalán tiene una afinidad de unión baja con CAPTISOL® ( $K_a = 3 \times 10^2 M^{-1}$ ).

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina incluye un sustituyente que lleva un grupo iónico que puede formar opcionalmente una sal con un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados para formar sales con derivados de ciclodextrina cargados negativamente de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cationes  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , amonio y amina tales como cationes de alquil-( $C_1-C_6$ ) aminas, cicloalquil-( $C_4-C_8$ ) aminas (por ejemplo, piperidina, pirazina y similares), alcanol-( $C_1-C_6$ ) aminas y cicloalcanol-( $C_4-C_8$ ) aminas y similares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un catión farmacéuticamente aceptable es  $Na^+$ . Los aniones farmacéuticamente aceptables adecuados para formar sales con derivados de ciclodextrina cargados positivamente de la presente invención incluyen, pero sin limitación, haluros (por ejemplo,  $Cl^-$  y similares), aniones de ácidos de alquilo-( $C_1-C_6$ ) (por ejemplo, acetato, oxalato, fumarato, succinato y similares, y combinaciones de los mismos).

#### Composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias que comprenden melfalán y un derivado de ciclodextrina. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para la administración parenteral a un sujeto. La administración parenteral de las composiciones farmacéuticas puede incluir, pero sin limitación, una inyección. Debido a que la administración parenteral evita las defensas naturales de un sujeto contra los contaminantes, las composiciones farmacéuticas son estériles o susceptibles de ser esterilizadas antes de la administración.

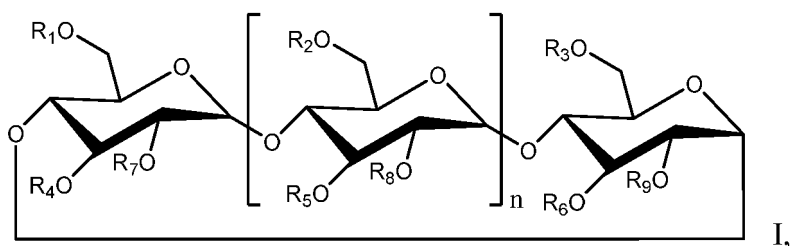
Las composiciones farmacéuticas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones listas para la administración, soluciones, suspensiones o emulsiones listas para ser disueltas en y/o diluidas con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y productos secos listos para ser disueltos en y/o diluidos con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden melfalán en una concentración adecuada para tratar una afección que es susceptible de tratamiento con melfalán. Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para preparar una forma farmacéutica unitaria que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz de melfalán para su administración a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una forma farmacéutica unitaria que comprende melfalán en una concentración que es adecuada para la administración sin dilución. Como alternativa, una forma farmacéutica unitaria de la presente invención puede diluirse antes de la administración a un sujeto que lo necesite.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende de 25 mg a 125 mg, de 25 mg a 100 mg, de 25 mg a 75 mg, de 25 mg a 50 mg, de 50 mg a 125 mg, de 50 mg a 100 mg, de 75 a 125 mg, de 100 a 125 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente

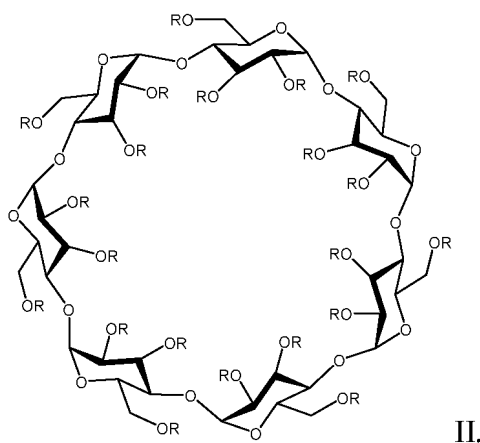


100 mg o aproximadamente 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato, un tampón opcional y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



5 en donde n es 4, 5 o 6; en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son - H; en donde la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6; en donde la dilución de la composición farmacéutica con una solución acuosa proporciona una solución en la que el melfalán se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución; y en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de 50:1 a 100:1, de 55:1 a 60:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 55:1 o aproximadamente 60:1 (p/p) con respecto al melfalán.

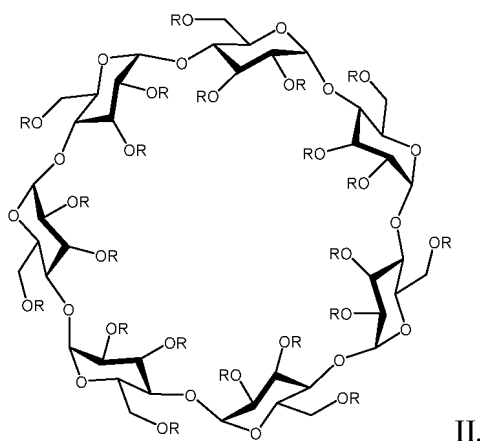
En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



II,

20 en donde R = (H)<sub>21-x</sub> o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$  y x = 6,5.

En algunas realizaciones, el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



II,

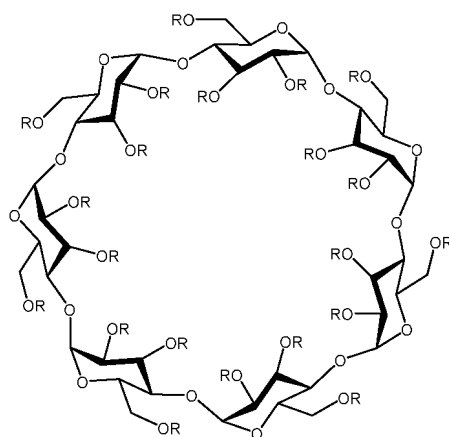
25 en donde R = (H)<sub>21-x</sub> o  $-(\text{CH}_2)_4\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$  y x = 6,5; y

la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de 50:1 a 100:1, de 55:1 a 60:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 55:1 o aproximadamente 60:1 (p/p) con respecto al melfalán.

5 Pueden prepararse soluciones estériles, suspensiones, emulsiones y similares mediante la incorporación de melfalán en un disolvente o vehículo apropiado con los otros ingredientes opcionales que se enumeran en el presente documento, seguido de esterilización. Pueden prepararse polvos estériles mediante secado por pulverización, secado por pulverización aséptica, secado al vacío o criodesecación de una solución, suspensión o emulsión estériles para proporcionar un sólido seco (por ejemplo, un polvo) que comprenda melfalán junto con cualquier excipiente adicional.

10 En el presente documento también se desvela una composición farmacéutica sólida que consiste en aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato, una cantidad suficiente de un ácido, una base, o una combinación de los mismos, para proporcionar un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 tras la dilución con una solución salina hasta un volumen de aproximadamente 10 ml, y un derivado de ciclodextrina de fórmula II:

15



II,

20 en donde  $R = (H)_{21-x}$  o  $(-CH_2)_4-SO_3^-Na^+$  y  $x = 6,5$ , en donde la dilución de la composición farmacéutica sólida con una solución acuosa proporciona una solución de melfalán en la que el melfalán se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución, y en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de aproximadamente 55:1 (p/p) con respecto al melfalán.

25 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un sólido (por ejemplo, un polvo) o una solución líquida que se diluye con un vehículo o diluyente líquido antes de la administración a un sujeto. Por tanto, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención incluyen soluciones, suspensiones y dispersiones acuosas estériles, así como sólidos estériles (por ejemplo, polvos) que comprenden melfalán que pueden diluirse o solubilizarse de manera extemporánea para proporcionar una solución, suspensión o dispersión estériles.

30 En algunas realizaciones, las composiciones, formulaciones y/o formas farmacéuticas unitarias de la presente invención comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos excipientes, compuestos, materiales y/o composiciones que, dentro del alcance del buen criterio médico, sean adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otras posibles complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención son sustancialmente homogéneas. Como se usa en el presente documento, "homogéneo" se refiere a mezclas, soluciones, suspensiones, composiciones, formas farmacéuticas y/o formulaciones de la presente invención que tienen una distribución uniforme de ingredientes en todas partes. Homogeneidad es sinónimo de uniformidad y puede referirse a la uniformidad dentro de la muestra, la uniformidad de lote a lote, la uniformidad de ejecución a ejecución y/o la uniformidad de forma farmacéutica a forma farmacéutica. Por ejemplo, la uniformidad dentro de la muestra puede determinarse mediante el análisis de una primera porción de una muestra, mezcla o composición y comparándola con una segunda porción de la misma muestra, mezcla o composición. Las desviaciones típicas de una composición (por ejemplo, variación en el porcentaje en peso de excipientes y similares) de una composición sustancialmente homogénea son de aproximadamente el 5 % o menos, aproximadamente el 3 % o menos, aproximadamente el 2 % o menos, aproximadamente el 1 % o menos o dentro del error experimental.

50 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término

"excipiente" se refiere a cualquier sustancia inerte que pueda combinarse con melfalán y la sulfoalquil éter ciclodextrina para preparar las composiciones farmacéuticas.

5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso con la presente invención incluyen, pero sin limitación, un vehículo, un polímero hidrosoluble, un conservante, un antioxidante, un agente de ajuste del pH (por ejemplo, un agente acidificante, un agente alcalinizante y/o un tampón), agente de carga, un agente potenciador de la formación de complejos, un crioprotector, un modificador de la densidad, un electrolito, un aroma, una fragancia, un adyuvante de liofilización (por ejemplo, un agente de carga y/o un agente estabilizante), un plastificante, un agente potenciador de la solubilidad, un agente estabilizante, un edulcorante, un modificador de la tensión superficial, un modificador de la volatilidad, un modificador de la viscosidad y combinaciones de los mismos. Además, un experto en la materia reconocerá que pueden usarse excipientes farmacéuticamente aceptables en la presente invención, incluyendo aquellos enumerados en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª ed., The Pharmaceutical Press y American Pharmacists Association, Londres, Reino Unido, y Washington, DC (2006).

15 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, un "vehículo" se refiere a un excipiente adecuado para transferir y/o diluir una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso con las presentes invenciones incluyen, pero sin limitación, líquidos, sólidos, coloides, geles y combinaciones de los mismos. Los vehículos líquidos adecuados para su uso con la presente invención incluyen disolventes, medios de dispersión líquidos y similares, tales como, pero sin limitación, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), un aceite vegetal, un éster de glicerilo no tóxico y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un vehículo líquido se selecciona entre: una solución de dextrosa, una solución salina, plasma y solución de lactato de Ringer.

25 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un polímero hidrosoluble tal como, pero sin limitación, homopolímeros de *N*-polivinilpirrolidona (por ejemplo, "povidona"), hidroxipropilcelulosa de bajo peso molecular, metilcelulosa de bajo peso molecular, hidroxipropilmetilcelulosa de bajo peso molecular, y similares, y combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, después de la dilución, un derivado de ciclodextrina está presente en la composición farmacéutica diluida en una concentración de aproximadamente 75 mM, aproximadamente 100 mM o aproximadamente 125 mM.

35 En algunas realizaciones, después de la dilución, el melfalán está presente en la composición farmacéutica diluida en una concentración de 0,1 mg/ml a 50 mg/ml, de 0,15 mg/ml a 40 mg/ml, de 0,2 mg/ml a 30 mg/ml, de 0,3 mg/ml a 25 mg/ml, de 0,4 mg/ml a 20 mg/ml, de 0,45 mg/ml a 15 mg/ml, de 0,5 mg/ml a 10 mg/ml, aproximadamente 0,45 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 1,5 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 2,5 mg/ml o aproximadamente 5 mg/ml.

40 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica y/o un diluyente para su uso con una composición de la presente invención están libres de un agente solubilizante tal como, pero sin limitación, agua, un alcohol (por ejemplo, etanol y similares), un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), un aceite vegetal, un éster de glicerilo no tóxico y combinaciones de los mismos. Por tanto, en algunas realizaciones, el diluyente consiste esencialmente en agua y agentes de ajuste de la tonicidad opcionales (por ejemplo, solución salina al 0,9 % para inyección y similares).

45 En algunas realizaciones, se controla el pH de una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un tampón farmacéuticamente aceptable y/o un agente de ajuste del pH (por ejemplo, un agente acidificante y/o un agente alcalinizante). En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención tienen un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6 después de la dilución con un diluyente acuoso.

55 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria que han de diluirse antes de la administración a un sujeto tienen un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 6, aproximadamente 3 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 6 o aproximadamente 5 a aproximadamente 6. En algunas realizaciones, después de la dilución (por ejemplo, con un vehículo líquido) una forma farmacéutica unitaria de la presente invención tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6 en el momento de la administración a un sujeto que lo necesite.

65 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un tampón. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria

de la presente invención comprenden un tampón adecuado para proporcionar una composición diluida que tenga un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6. En algunas realizaciones, un tampón está presente en una concentración de aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 10 M, aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 5 M o aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 1 M.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un agente de ajuste del pH tal como, pero sin limitación, un agente acidificante (por ejemplo, ácido cítrico, HCl y similares), un agente alcalinizante (por ejemplo, NaOH y similares), una forma de sal de un ácido (por ejemplo, citrato de sodio y similares) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un agente de ajuste del pH en una cantidad suficiente para proporcionar una composición diluida que tenga un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6, aproximadamente 4 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 6, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 5,5 o aproximadamente 6. En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden citrato de sodio en una cantidad de 50 mg a 500 mg, de 75 mg a 400 mg, de 100 mg a 300 mg, de 150 mg a 250 mg o aproximadamente 200 mg.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprenden un segundo agente terapéutico. Los segundos agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, un compuesto de platino, un antimetabolito, una nitrosourea, un corticoesteroide, un inhibidor de la calcineurina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un antibiótico citotóxico, un interferón, un opioide, un antihistamínico, un expansor de volumen, un agente compresor y combinaciones de los mismos. Los segundos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, doxorubicina, bortezomib, rituximab, talidomida, lenalidomida, gemcitabina, tiotepa, fludarabina, carmustina, etopósido, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos, ADH-1, topotecán, palifermina, prednisona, trióxido de arsénico, ácido ascórbico, busulfán, butionina sulfoximina y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, una "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una composición que contiene una cantidad específica de melfalán, cuya totalidad tiene por objeto ser administrada a un sujeto en una dosis única. Una forma farmacéutica unitaria puede distinguirse de un suministro de una cantidad en múltiples dosis de una composición farmacéutica, por ejemplo, un frasco de medicamento, del que se pesa una dosis unitaria.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de melfalán. Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de melfalán que desencadena una respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas de una enfermedad o un trastorno que se están tratando.

Una forma farmacéutica unitaria comprende normalmente la composición farmacéutica de la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad de melfalán presente en forma farmacéutica unitaria es suficiente para una única administración a un sujeto que lo necesite. Las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención incluyen, pero sin limitación, soluciones líquidas, suspensiones líquidas, dispersiones líquidas, emulsiones, geles, polvos, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos y similares. El tratamiento de una enfermedad o afección susceptible de tratamiento con melfalán puede comprender la administración periódica de una forma farmacéutica unitaria de la presente invención, por ejemplo, una vez cada dos semanas, una vez cada cuatro semanas o algún otro intervalo.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria de la presente invención comprende 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria de la presente invención es un sólido. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica unitaria sólida de la presente invención es un sólido liofilizado o un sólido secado por pulverización aséptica. En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de la presente invención es adecuada para la dilución y/o la reconstitución con una cantidad predeterminada de un vehículo líquido. Por ejemplo, una forma farmacéutica unitaria (por ejemplo, un líquido o un sólido) de la presente invención puede diluirse con de 5 ml a 500 ml, de 10 ml a 100 ml o de 10 ml a 50 ml de un vehículo líquido.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención son estables. Como se usa en el presente documento, estabilidad puede referirse al período de caducidad de una forma farmacéutica sólida o líquida sin diluir o a la resistencia a la degradación de una forma farmacéutica líquida diluida. En particular, las composiciones de melfalán disponibles actualmente adecuadas para la administración intravenosa deben usarse tan pronto como sea posible después de la dilución debido a la degradación rápida del melfalán en solución acuosa. Sin embargo, las formas farmacéuticas de la presente invención son estables durante un período de tiempo

considerable después de la dilución, por ejemplo, de al menos 90 minutos hasta al menos 48 horas o más. Por tanto, en aquellas realizaciones en las que se diluye una forma farmacéutica unitaria sólida o líquida, la dilución puede realizarse inmediatamente antes de la administración o en algún momento antes de la administración sin ninguna pérdida significativa de eficacia terapéutica. Esto permite diluir una composición farmacéutica líquida o una forma farmacéutica unitaria líquida de la presente invención de 90 minutos a 48 horas antes de su uso (es decir, antes de la administración parenteral a un sujeto que lo necesite).

En algunas realizaciones, el melfalán en una composición farmacéutica de la presente invención se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución o en un 4 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 10 horas posteriores a la dilución con un diluyente acuoso para proporcionar una composición diluida que comprende un derivado de ciclodextrina en una concentración de aproximadamente 75 mM o aproximadamente 125 mM.

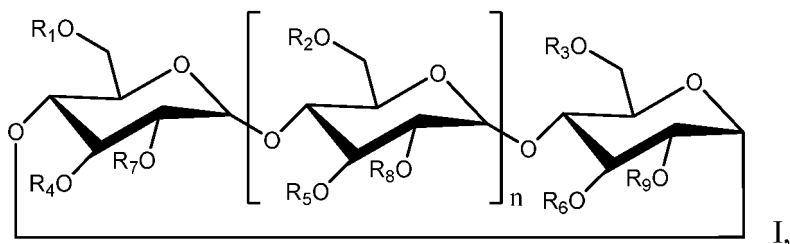
El producto de degradación primario del melfalán en solución acuosa es el monohidróxido de melfalán (también conocido como monohidroximelfalán), que se produce a través de una reacción de hidrólisis. Véanse, por ejemplo, S.A. Stout et al., *Int. J. Pharm.* 24: 193 (1985). En algunas realizaciones, la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención proporciona una concentración de monohidróxido de melfalán (basada en una concentración inicial de melfalán del 100 %) del 2 % o menos a las 5 horas de la dilución, cuando la composición diluida se mantiene a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención proporciona una concentración de monohidróxido de melfalán (basada en una concentración inicial de melfalán del 100 %) del 4 % o menos a las 10 horas de la dilución, cuando la composición diluida se mantiene a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C). En algunas realizaciones, la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención proporciona una concentración de monohidróxido de melfalán (basada en una concentración inicial de melfalán del 100 %) del 2 % o menos a las 24 horas de la dilución o del 4 % o menos a las 48 horas de la dilución cuando la composición diluida se mantiene a una temperatura de aproximadamente 10 °C o menos.

Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden almacenarse antes de la dilución durante un período de tiempo prolongado sin ninguna pérdida significativa de melfalán. Por ejemplo, una composición farmacéutica sólida que comprende melfalán y un derivado de ciclodextrina contiene un 2 % o menos, en peso, de un producto de degradación de melfalán después del almacenamiento a 25 °C durante un período de tiempo de al menos 2 años, o un 5 % o menos, en peso, de un producto de degradación de melfalán después del almacenamiento a 25 °C durante un período de tiempo de al menos 3 años.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de polvo seco de la presente invención forma un 2 % o menos de monohidróxido de melfalán (basado en una concentración inicial de melfalán del 100 %) después del almacenamiento durante 2 años a temperatura ambiente.

#### Kits farmacéuticos

La presente invención también se refiere a un kit farmacéutico que comprende un primer recipiente que comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y un polímero hidrosoluble opcional, y un segundo recipiente que comprende un diluyente acuoso, un tampón opcional y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



en donde  $n$  es 4, 5 o 6; en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  son independientemente un grupo  $C_1$ - $C_8$ -(alquilen)- $SO_3^-$  de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son - H; en donde el derivado de ciclodextrina está presente en el segundo recipiente en una concentración de al menos 50:1 (p/p) con respecto al melfalán; y en donde la combinación del primer recipiente y el segundo recipiente proporciona una composición farmacéutica diluida que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 que se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución.

Como alternativa, un primer recipiente comprende melfalán (en una cantidad descrita anteriormente) y un derivado de ciclodextrina (como se ha descrito anteriormente), un polímero hidrosoluble opcional (por ejemplo, povidona y similares) y un agente de ajuste del pH opcional; y un segundo recipiente comprende un diluyente (por ejemplo, agua, solución salina y similares), un agente de ajuste de la tonicidad opcional y un agente de ajuste del pH opcional.

5 Los materiales adecuados para su uso como recipientes con los kits de la presente invención incluyen, pero sin limitación, un vidrio (por ejemplo, vidrio de borosilicato, vidrio ámbar y similares), un plástico (por ejemplo, polipropileno, polietileno de alta densidad, poli(tereftalato de etileno), poliestireno, policarbonato y similares, y combinaciones de los mismos), un metal (por ejemplo, una lámina de aluminio) y similares, y combinaciones de los mismos (por ejemplo, un vidrio y/o metal recubierto con plástico).

10 Los recipientes adecuados para su uso con los kits farmacéuticos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, viales, frascos, sobrecitos y similares. Los recipientes pueden abrirse y/o el contenido puede extraerse de los mismos, por ejemplo, rasgando, cortando, retirando una tapa a rosca, retirando un tapón, perforando, exprimiendo y similares, y combinaciones de los mismos.

15 En algunas realizaciones, un primer recipiente comprende povidona en una cantidad de 10 mg a 30 mg, de 15 mg a 25 mg o aproximadamente 20 mg. En algunas realizaciones, un segundo recipiente comprende un agente de ajuste del pH (por ejemplo, un agente acidificante, un agente alcalinizante y/o un tampón) en una concentración suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 cuando se combinan el primer recipiente y el segundo recipiente. En algunas realizaciones, un segundo recipiente comprende citrato de sodio en una cantidad de 50 mg a 500 mg, de 75 mg a 400 mg, de 100 mg a 300 mg, de 150 mg a 250 mg o aproximadamente 200 mg.

20 **Métodos de administración y tratamiento**

25 En el presente documento también se desvelan métodos de entrega de melfalán a un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención al sujeto que lo necesite. Los métodos que se desvelan en el presente documento incluyen la administración parenteral de las composiciones farmacéuticas o las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención.

30 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas o las formas farmacéuticas unitarias (o las formas diluidas de las mismas) se administran por vía intravenosa. La administración intravenosa incluye, pero sin limitación, una inyección en bolo, una infusión intravenosa, una perfusión en una extremidad, una infusión normotérmica en una extremidad aislada, una perfusión hepática percutánea y similares, y combinaciones de las mismas. La administración de las composiciones de la presente invención también puede realizarse mediante inyección y/o vía de goteo usando una cánula, una vía central, una vía de catéter central insertada periféricamente y similares.

35 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica de la presente invención se administra en forma de una infusión con una duración de 15 minutos a 6 horas, de 30 minutos a 4 horas, de 45 minutos a 3 horas, de 1 hora a 2 horas, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas.

40 En el presente documento también se desvelan métodos de administración parenteral de una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención a un sujeto para el que una composición oral de melfalán, por una o más razones, no es apropiada. Por ejemplo, las composiciones orales de melfalán pueden no ser apropiadas porque un sujeto puede ser demasiado joven, incapaz de tragar, puede someterse a cirugía, estar incapacitado o tener un trastorno que bloquee la absorción de melfalán administrado por vía oral. Además, la administración parenteral de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es útil para tratar afecciones en sujetos en los que se requiere un aumento rápido en la concentración *in vivo* de melfalán.

45 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una forma farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades en un sujeto humano mediante la administración de la composición farmacéutica y/o la forma farmacéutica unitaria de la presente invención al sujeto humano. En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una forma farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o un trastorno susceptibles de tratamiento con melfalán, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica o una forma farmacéutica al sujeto. Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a administrar una composición de la presente invención antes del inicio de los síntomas clínicos de una patología/afección de manera de prevenir el desarrollo de cualquier síntoma, así como administrar la composición después del inicio de uno o más síntomas clínicos de una patología/afección de manera de reducir o eliminar cualquier síntoma, aspecto o característica de la patología/afección. Dicho tratamiento no necesita ser absoluto para ser útil. Adicionalmente, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas, de mantenimiento o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o ralentizar (disminuir) una afección fisiológica, un trastorno o una enfermedad no deseados u obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de un síntoma o un signo; la disminución de la extensión de una afección, un trastorno o una enfermedad; la estabilización (es decir, el no empeoramiento) del estado de una afección, un trastorno o una enfermedad; el retraso en el inicio o la ralentización de la progresión de una afección, un trastorno o una enfermedad; la mejoría de una afección, un trastorno o una patología, la remisión (ya sea parcial o total), ya sea

detectable o indetectable; o la potenciación o la mejora de una afección, un trastorno o una enfermedad. El tratamiento incluye desencadenar una respuesta clínicamente significativa, sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

5 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a animales de sangre caliente tales como mamíferos, incluyendo seres humanos y no humanos, tales como, pero sin limitación, animales domésticos y de granja, animales de zoo, animales deportivos y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, ratones, cobayas, caballos, vacas y ovejas). En algunas realizaciones, un sujeto es un sujeto humano. Los sujetos humanos adecuados para administrar las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención incluyen, pero sin limitación, sujetos pediátricos, adultos y geriátricos. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un sujeto pediátrico. Por ejemplo, de acuerdo con la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU., un sujeto "pediátrico" tiene hasta 21 años de edad e incluye recién nacidos (desde el nacimiento hasta aproximadamente 1 mes de edad), bebés (desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 2 años de edad), niños (desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 años de edad) y adolescentes (desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 21 años de edad). Véase *Guidance for Industry and FDA Staff, Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices*, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los EE.UU., Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU., Centro de Dispositivos y Salud Radiológica y Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (14 de mayo de 2004). En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es un adulto. Como se usa en el presente documento, un sujeto "adulto" tiene 18 años de edad o más. En algunas realizaciones, un sujeto es un adulto que tiene aproximadamente 50 años o más. En algunas realizaciones de la invención, el sujeto es geriátrico. Los sujetos geriátricos tienen al menos aproximadamente 65 años de edad. En algunas realizaciones, un sujeto tiene aproximadamente 70 años de edad o más.

25 En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto pediátrico que padece un trastorno tal como, pero sin limitación, un defecto innato, una inmunodeficiencia, una inmunodeficiencia combinada, una inmunodeficiencia combinada grave, una neutropenia congénita con células madre defectuosas, anemia aplásica y combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, un sujeto es un sujeto geriátrico que tiene programado someterse a un procedimiento no mieloablativo.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende una composición de la invención para su uso en un método para tratar un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una afección susceptible de tratamiento con melfalán, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz (es decir, una cantidad terapéuticamente eficaz) de una composición de la invención al sujeto. Las afecciones susceptibles de tratamiento con melfalán incluyen, pero sin limitación, trastornos neoplásicos.

40 En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz para la administración a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una afección susceptible de tratamiento con melfalán es de 25 mg a 125 mg, de 40 mg a 110 mg, de 40 mg a 75 mg, de 40 mg a 60 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato. Los métodos de la presente invención también incluyen la valoración hacia arriba o hacia abajo partiendo de una dosis inicial de melfalán para proporcionar una dosificación de melfalán terapéuticamente eficaz. Puede administrarse una dosis terapéuticamente eficaz una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, diez veces, doce veces o más, según sea necesario.

50 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una forma farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección que responde terapéuticamente a un trasplante de células madre, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención seguido de someter el sujeto a un trasplante de células madre.

55 En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria (o una forma diluida de las mismas) a un sujeto que padece un trastorno seleccionado entre: mieloma, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, melanoma maligno, melanoma metastásico (por ejemplo, melanoma ocular metastásico, melanoma cutáneo metastásico y similares), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículos, cáncer de próstata avanzado, un síndrome mielodisplásico, un cáncer neuroendocrino (por ejemplo, un tumor neuroendocrino metastásico y similares), un tumor de adenocarcinoma metastásico, un carcinoma hepatocelular, sarcoma osteógeno, policitemia vera, neoplasia de células plasmáticas, amiloidosis, escleromixedema y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria (o una forma diluida de las mismas) a un sujeto para el que se ha indicado un trasplante de células madre (por ejemplo, un trasplante de células madre hematopoyéticas). En algunas realizaciones, un sujeto para el que se ha indicado un trasplante de células madre padece una enfermedad o un trastorno seleccionados entre: una leucemia, un cáncer, una enfermedad no maligna y combinaciones de los mismos. En

algunas realizaciones, un sujeto para el que se ha indicado un trasplante de células madre padece una enfermedad o un trastorno seleccionados entre: mieloma, mieloma múltiple, un linfoma, linfoma no Hodgkin ("LNH"), leucemia, leucemia mieloide aguda ("LMA"), enfermedad de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda ("LLA"), síndrome mielodisplásico ("SMD"), un trastorno mieloproliferativo ("TMP"), leucemia mielógena crónica ("LMC"), neuroblastoma, anemia aplásica, leucemia granulocítica crónica, un neuroblastoma, enfermedad de células falciformes, sarcoma osteógeno, sarcoma de Ewing, un tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, neoplasia de células plasmáticas, amiloidosis, escleromixedema y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un sujeto para el que se ha indicado un trasplante de células madre es un sujeto que no se beneficiaría de un tratamiento prolongado con quimioterapia o que ya es resistente a la misma.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención son útiles para el tratamiento de una afección susceptible de tratamiento con melfalán, así como el uso para el acondicionamiento de un sujeto que lo necesite para recibir un trasplante de células madre.

La cantidad de la composición farmacéutica que se administra es terapéuticamente eficaz para el tratamiento que se desea. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento del mieloma múltiple se refiere a una cantidad que, cuando se administra, disminuye uno o más síntomas asociados a este trastorno.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un método de acondicionamiento de un sujeto con el fin de realizar un trasplante de células madre, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica de la presente invención para su uso en un método que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la invención (por ejemplo, por vía intravenosa) al sujeto. Por tanto, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención son útiles para tratar un sujeto que padece una afección susceptible de tratamiento mediante un trasplante de células madre. Como se usa en el presente documento, "trasplante de células madre" incluye procedimientos de trasplante autólogo y/o alógeno.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son adecuadas para administrar melfalán en una pauta de acondicionamiento de "alta intensidad" o mieloablativo en la preparación para un trasplante de células madre, o en una pauta de acondicionamiento de "intensidad reducida" en la preparación para un trasplante de células madre. Como se usa en el presente documento, acondicionamiento de "intensidad reducida" se refiere a dosificaciones en las que se administra una dosis de melfalán de menos de 150 mg/m<sup>2</sup> a un sujeto a una dosis cualquiera. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención se administra a un sujeto que tiene 50 años de edad o más que padece una afección susceptible de tratamiento mediante un trasplante de células madre.

En algunas realizaciones, el melfalán se administra a un sujeto que necesite un trasplante de células madre a una dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 225 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>, de 50 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 225 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 175 mg/m<sup>2</sup>, de 100 mg/m<sup>2</sup> a 150 mg/m<sup>2</sup>, de 125 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>, de 125 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, de 125 mg/m<sup>2</sup> a 225 mg/m<sup>2</sup>, de 125 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>, de 150 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>, de 150 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, de 200 mg/m<sup>2</sup> a 300 mg/m<sup>2</sup>, de 200 mg/m<sup>2</sup> a 250 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 50 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 100 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 125 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 150 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 175 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 200 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente de 250 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente de 300 mg/m<sup>2</sup>.

En algunas realizaciones, la administración comprende una dosificación administrada a intervalos de cuatro semanas. En algunas realizaciones, la dosificación se administra dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, ocho veces o diez veces. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se administra una dosis de aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> tres veces con un intervalo de cuatro semanas entre las dosis. En algunas realizaciones, se administra una dosis de aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> dos veces con un intervalo de cuatro semanas entre las dosis. La dosis final puede ir seguida de un trasplante de células madre.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención pueden administrarse solas o junto con otros medicamentos o composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, un método de la presente invención comprende administrar a un sujeto un segundo agente terapéutico seleccionado entre: un agente alquilante distinto de melfalán, un compuesto de platino, un antimetabolito, una nitrosourea, un corticoesteroide, un inhibidor de la calcineurina, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un antibiótico citotóxico, un interferón, un opioide, un antihistamínico, un expansor de volumen, un agente compresor y combinaciones de los mismos. Los segundos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, bortezomib, rituximab, talidomida, lenalidomida, gemcitabina, tiotepa, fludarabina, carmustina, etopósido, citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), ADH-1, topotecán, palifermina, prednisona, trióxido de arsénico, ácido ascórbico, busulfán, ciclofosfamida, *N,N,N'*-trietilentiofosforamida, butionina sulfoximina y combinaciones de los mismos. Puede administrarse un segundo agente terapéutico a un sujeto, ya sea en una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención que incluyen al menos un agente terapéutico adicional (además de melfalán), o en forma de una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria separadas.



En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y/o las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención se administran con otras combinaciones de agentes terapéuticos activos tales como, pero sin limitación, carmustina, etopósido y citarabina; busulfán y tiotepa; doxorubicina y bortezomib; trióxido de arsénico y ácido cítrico; talidomida y rituximab; talidomida y prednisona; y busulfán, fludarabina y G-CSF.

5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias de la presente invención pueden potenciar la biodisponibilidad, la velocidad de inicio terapéutico y/o la eficacia terapéutica del melfalán. Por tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica o una forma farmacéutica de la presente invención para su uso en un método de disminución del tiempo hasta el inicio terapéutico del melfalán después de la administración del mismo, comprendiendo el método administrar por vía oral o por vía parenteral a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención, en donde el tiempo hasta el inicio terapéutico del melfalán proporcionado por la composición o la forma farmacéutica unitaria administradas por vía oral o por vía parenteral es inferior al tiempo hasta el inicio terapéutico del melfalán proporcionado por una composición de referencia administrada por vía oral que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de melfalán. En algunas realizaciones, el tiempo hasta el inicio terapéutico del melfalán después de la administración de una composición farmacéutica o una forma farmacéutica unitaria de la presente invención se reduce en al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 % o al menos un 50 % en comparación con el tiempo hasta el inicio terapéutico del melfalán proporcionado por una composición de referencia administrada por vía intravenosa que excluye el derivado de ciclodextrina y contiene una dosis equivalente de melfalán.

En algunas realizaciones, la disolución del melfalán de las formas farmacéuticas de la presente invención puede estar relacionada con parámetros farmacocinéticos y/o la concentración *in vivo* de melfalán y/o su metabolito o metabolitos. La concentración *in vivo* de melfalán y su metabolito o metabolitos, así como los parámetros farmacocinéticos asociados a una forma activa de melfalán pueden determinarse, por ejemplo, muestreando el plasma sanguíneo de un sujeto después de administrar una composición de la presente invención. Los parámetros farmacocinéticos que pueden medirse incluyen, pero sin limitación,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{t-\infty}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  y  $\ln(AUC_{\text{ÚLTIMA}})$ .

30 Como se usa en el presente documento, " $AUC_{0-t}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo (es decir, la gráfica de la concentración plasmática frente al tiempo) después de la administración de melfalán. El área se determina convenientemente mediante la "regla trapezoidal": los puntos de datos se conectan mediante segmentos en línea recta, las perpendiculares se erigen desde la abscisa hasta cada punto de dato y se calcula la suma de las áreas de los triángulos y trapecios construidos de este modo.

35 Como se usa en el presente documento, " $AUC_{t-\infty}$ " se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo, en donde la última concentración se extrapola valor basal basándose en la constante de velocidad de eliminación.

40 Como se usa en el presente documento, " $AUC_{0-\infty}$ " se refiere a la suma del área bajo las curvas de concentración-tiempo para  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{t-\infty}$ .

45 Como se usa en el presente documento, " $\ln(AUC_{\text{ÚLTIMA}})$ " se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo determinada representando la concentración plasmática en una escala logarítmica natural, usando la última concentración plasmática medida como punto final.

50 Como se usa en el presente documento, "CV<sub>Intra</sub>" se refiere a un coeficiente de variación intraensayo, que es la desviación típica dentro de un conjunto de muestras dividida por el valor medio del conjunto de muestras, con el resultado indicado como porcentaje.

55 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad del melfalán en un sujeto humano de una composición de la presente invención es sustancialmente superior a la observada tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). Por ejemplo, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden tener un  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  que sea al menos un 20 % o superior, al menos un 25 % o superior, al menos un 30 % o superior, al menos un 40 % o superior, al menos un 50 % o superior, al menos un 60 % o superior o al menos un 70 % o superior al  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  observado después de la administración de una formulación de melfalán a un sujeto que contiene la misma cantidad de melfalán y carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)).

60 En algunas realizaciones, la biodisponibilidad del melfalán de una composición de la presente invención es superior a la observada tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). Por ejemplo, las formas farmacéuticas de la presente invención pueden tener un  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  que sea al menos un 20 % o superior, al menos un 25 % o superior, al menos un 30 % o superior, al menos un 40 % o superior, al menos un 50 % o superior, al menos un 60 % o superior o al menos un 70 % o superior al  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  observado después de la administración de una formulación de melfalán a un sujeto que contiene la misma cantidad

de melfalán y carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). En algunas realizaciones, el  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  del melfalán de una composición de la presente invención es del 20 % al 70 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 50 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 50 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 60 % o del 50 % al 70 % superior al  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-\infty}$  observado tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)).

En algunas realizaciones, la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) del melfalán de una composición de la presente invención es al menos un 20 % o superior, al menos un 25 % o superior, al menos un 30 % o superior, al menos un 40 % o superior, al menos un 50 % o superior, al menos un 60 % o superior o al menos un 70 % o superior a una  $C_{máx}$  observada tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). En algunas realizaciones, la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) del melfalán de una composición de la presente invención es del 20 % al 70 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 50 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 50 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 60 % o del 50 % al 70 % superior a una  $C_{máx}$  observada tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)).

En algunas realizaciones, la velocidad de inicio terapéutico del melfalán de una composición de la presente invención es más rápida que la observada tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). Por ejemplo, las formas farmacéuticas de la presente invención tienen un tiempo hasta la  $C_{máx}$  (es decir,  $t_{máx}$ ) que es aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 % o aproximadamente un 30 % más rápido o aproximadamente un 35 % más rápido que un  $t_{máx}$  observado tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)). En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas de la presente invención tienen un tiempo hasta la  $C_{máx}$  (es decir,  $t_{máx}$ ) que es del 5 % al 35 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 25 %, del 5 % al 20 %, del 10 % al 35 %, del 15 % al 35 %, del 20 % al 35 % o del 25 % al 30 % más rápido que un  $t_{máx}$  observado tras la administración de una dosis equivalente de melfalán de una formulación que carece de un derivado de ciclodextrina (por ejemplo, ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) o HCl de melfalán inyectable (Bioniche Pharma USA)).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una tasa reducida de hipersensibilidad en pacientes después de la administración parenteral en comparación con pacientes a los que se les administró por vía parenteral una dosis similar de melfalán sin un derivado de ciclodextrina.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una tasa reducida de mielotoxicidad grave en pacientes (por ejemplo, pacientes que experimentan un recuento de leucocitos <1.000 por ml y/o un recuento de plaquetas <25.000) después de la administración parenteral en comparación con pacientes a los que se les administró por vía parenteral una dosis similar de melfalán sin un derivado de ciclodextrina.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una tasa reducida de muerte en pacientes después de la administración parenteral en comparación con pacientes a los que se les administró por vía parenteral una dosis similar de melfalán sin un derivado de ciclodextrina.

Habiendo descrito la invención en general, puede obtenerse una comprensión adicional por referencia a los ejemplos que se proporcionan en el presente documento. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

## Ejemplos

### EJEMPLO 1

Se examinó la velocidad de disolución de melfalán de base libre (Chemwerth, Woodbridge, CT) en soluciones a diversos pH y a diversas concentraciones de un derivado de ciclodextrina. El procedimiento fue como se indica a continuación: se añadió melfalán de base libre a una solución que contenía un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®) y después se mezclaron con formación de vórtice durante 1-5 minutos y, en caso necesario, se sometieron a tratamiento con ultrasonidos en agua con hielo hasta que se consiguió una solución transparente.

Tabla. Tiempos de disolución para el melfalán de base libre en función de la concentración, el volumen y el pH del derivado de ciclodextrina.

Conc. objetivo de melfalán	Conc. de SBE <sub>6,5</sub> -β-CD	Volumen	pH	Tiempo de disolución (min)
50 mg/ml	200 mM	5 ml	5	50

(continuación)

Conc. objetivo de melfalán	Conc. de SBE <sub>6,5</sub> -β-CD	Volumen	pH	Tiempo de disolución (min)
50 mg/ml	125 mM	6 ml	5	90
50 mg/ml	100 mM	7 ml	5	160
50 mg/ml	75 mM	8 ml	5	>180
50 mg/ml	50 mM	10 ml	5	360
50 mg/ml	125 mM	6 ml	2,7	75
50 mg/ml	125 mM	10 ml	1,8	16
50 mg/ml	125 mM	6 ml	1,3	5
50 mg/ml	75, 100, 125 mM	10 ml	1,1	<5 para todos

Con respecto a los datos de la Tabla anterior, la disolución del melfalán de base libre fue muy rápida a pH 1,1 independientemente de la concentración del derivado de ciclodextrina. Después de la disolución, la solución se neutralizó con hidróxido de sodio.

5 Las soluciones de melfalán de base libre de este ejemplo pueden prepararse mediante la adición de melfalán de base libre a una solución que contiene el derivado de ciclodextrina o mediante la adición de una solución de HCl 0,1 M al melfalán y, después, añadiendo el derivado de ciclodextrina o disolviendo el melfalán de base libre y el derivado de ciclodextrina simultáneamente. Sin embargo, el tratamiento con ultrasonidos fue superior a la mezcla y/o agitación para la potenciación de la disolución y la desagregación del material seco en solución.

#### EJEMPLO 2

15 La unión de melfalán de base libre (Chemwerth, Woodbridge, CT) se estudió en función de la concentración de derivado de ciclodextrina a pH 5 y pH 7 y los datos se compararon con informes de la bibliografía sobre la unión de melfalán de base libre. Las soluciones de pH 5 contenían tampón de bitartrato de sodio 100 mM y se ajustaron a pH 5 usando hidróxido de sodio en solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Las soluciones de pH 7 contenían fosfato mono y dibásico 50 mM cada uno y cloruro de sodio al 0,9 %. Se prepararon soluciones que contenían SBE<sub>6,5</sub>-β-CD (CAPTISOL®) 0, 50, 75 y 100 mM y se añadió un exceso de melfalán de base libre a muestras de 2 ml de cada solución. Después de la adición de melfalán de base libre, las muestras se mezclaron con formación de vórtice durante 20 30 segundos, se sometieron a un tratamiento con ultrasonidos en baño de agua con hielo durante 20 minutos y después se mezclaron mediante rotación en tambor vertical a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, las muestras se centrifugaron, el sobrenadante transparente se diluyó con agua y se analizó mediante HPLC.

25 Todos los ensayos de melfalán realizados mediante HPLC utilizaron el siguiente protocolo. Se utilizó un HPLC Shimadzu equipado con un controlador del sistema SCL-10A, autoinyector SIL-10A, cromatógrafo de líquidos LC-10AT, detector de espectrofotómetro UV SPD-10A, horno de columna CTO-10A y software automatizado de laboratorio de cromatografía Class-VP. La columna era una columna ZORBAX® RX-C18 de 4,6 mm por 150 mm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) que tenía un tamaño de partícula de 5 μm. Se inyectaron muestras (20 μl) en la columna para la elución isocrática usando una fase móvil de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4): 30 metanol: ácido acético glacial en una relación de 500 : 250 : 10 (v/v). La fase móvil se seleccionó con el fin de disminuir o interrumpir nominalmente la conversión de melfalán por tener una concentración alta de cloruro. Las muestras se prepararon inmediatamente antes de la inyección. La detección fue a 260 nm.

35 El procedimiento de la bibliografía implicaba la adición de una cantidad en exceso de melfalán a soluciones 0, 10, 20, 30, 40, 50, 75 y 100 mM de SBE<sub>7</sub>-β-CD (PM promedio = 2248 g/mol) en una solución de tampón de fosfato 25 mM a pH 7,5. Las suspensiones se colocaron en viales herméticamente cerrados, se sometieron a un tratamiento con ultrasonidos durante 1 h y se agitaron a 25 °C durante 23 h. Las soluciones se centrifugaron, el sobrenadante transparente se diluyó con agua doblemente destilada y se analizó mediante HPLC. Véase D.Q. Ma et al., *J. Pharm. Sci.* 89: 275 (1999).

45 Los datos de los estudios de solubilización de melfalán de base libre se proporcionan en la FIG. 1. Con respecto a la FIG. 1, el melfalán de base libre mostró una potenciación de la solubilidad significativamente inferior a la proporcionada en un informe de la bibliografía anterior. Véase la misma referencia Debido a que la potenciación de la solubilidad del melfalán de base libre proporcionada por SBE<sub>6,5</sub>-β-CD fue inferior a lo esperado, se realizaron ensayos de solubilidad de fase adicionales usando clorhidrato de melfalán.

#### EJEMPLO 3

50 La unión del clorhidrato de melfalán (patrón de referencia USP) y el melfalán de base libre (Chemwerth) con un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®, P.M. promedio = 2163 g/mol) se determinó en función de la concentración del derivado de ciclodextrina a pH 7,5. La temperatura se mantuvo a 22 °C y se añadió un tampón de fosfato 25 mM a cada solución. Los datos se compararon con un informe de la bibliografía de la unión de melfalán de base libre con SBE<sub>7</sub>-β-CD (P.M. promedio = 2248 g/mol) en un tampón de fosfato 25 mM a pH 7,5 (véase el Ejemplo 2).

Las muestras se prepararon mediante la adición de un exceso de clorhidrato de melfalán o melfalán de base libre a una muestra de 1 ml de diversas soluciones SBE<sub>6,5</sub>-β-CD. Las muestras se mezclaron con formación de vórtice durante 30 segundos, se sometieron a tratamiento con ultrasonidos a 20-24 °C durante 60 minutos y después se mezclaron mediante rotación en tambor vertical a 22 °C durante 60 minutos. Después, las muestras se centrifugaron, el sobrenadante transparente se diluyó con agua y se analizó mediante HPLC. Los datos se proporcionan en la FIG. 2. Con respecto a la FIG. 2, la sal de clorhidrato de melfalán mostró una potenciación significativa de la solubilidad en comparación con el melfalán de base libre para todas las concentraciones de derivado de ciclodextrina superiores a 25 mM.

#### EJEMPLO 4

Se preparó una composición farmacéutica que comprendía melfalán en forma de una sal de clorhidrato mediante el proceso esbozado esquemáticamente en la FIG. 3. Con respecto a la FIG. 3, se colocó agua para inyección USP en un mezclador de acero inoxidable a una temperatura de 15-20 °C y se añadió ácido clorhídrico hasta que se consiguió un pH de aproximadamente 4,6. La solución resultante se agitó a una velocidad suficiente para producir un vórtice (pero sin formación de espuma) durante aproximadamente 15 minutos, se añadió lentamente un derivado de ciclodextrina (27,2 g de SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®) mientras se agitaba con formación de vórtice y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos para garantizar la disolución completa. La solución resultante tenía un pH de aproximadamente 2,5. Se añadió lentamente melfalán en forma de una sal de clorhidrato (516 mg) mientras se agitaba con formación de vórtice y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos para garantizar la disolución completa. Después se añadió lentamente una base (NaOH 2 N) mientras se agitaba con formación de vórtice hasta que la solución tenía un pH de aproximadamente 5,6. Después, la solución se sometió a ensayo usando un espectrofotómetro UV/vis (longitud de onda de detección de 260 nm). La solución comprendía melfalán a una concentración de 5,16 mg/ml y el melfalán estaba presente en una relación de aproximadamente 1:55 p/p con respecto al derivado de ciclodextrina. Después, la solución se hizo pasar a través de un filtro estéril (PVDF de 0,22 μm) y se enfrió a 10-15 °C.

#### EJEMPLO 5

La composición farmacéutica líquida proporcionada en el Ejemplo 4 se liofilizó para proporcionar un polvo seco reconstituible y/o diluible que comprendía 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato. Se llenaron viales de vidrio con la solución (10 ml) y se colocaron en bandejas en un estante preenfriado a 5 °C. Se dejó que los viales se equilibrasen térmicamente durante aproximadamente 30 minutos y después se liofilizaron para proporcionar un polvo seco en cada vial. Los viales se volvieron a llenar con nitrógeno a una presión de aproximadamente 53,33 Pa (400 mTorr) y después se cerraron herméticamente.

#### EJEMPLO 6

Se preparó una composición farmacéutica que comprendía melfalán en forma de una sal de clorhidrato mediante el proceso descrito en el Ejemplo 4 y esbozado esquemáticamente en la FIG. 3, excepto por que la solución final contenía melfalán a una concentración de 10 mg/ml y el melfalán estaba presente en una relación de aproximadamente 1:27 p/p con respecto al derivado de ciclodextrina.

#### EJEMPLO 7

La composición farmacéutica líquida proporcionada en el Ejemplo 6 se liofilizó para proporcionar un polvo seco reconstituible y/o diluible que comprendía 200 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato. Se llenaron viales de vidrio con la solución (20 ml) y se colocaron en bandejas en un estante preenfriado a 5 °C. Se dejó que los viales se equilibrasen térmicamente durante aproximadamente 30 minutos y después se liofilizaron para proporcionar un polvo seco en cada vial. Los viales se volvieron a llenar con nitrógeno a una presión de aproximadamente 53,33 Pa (400 mTorr) y después se cerraron herméticamente, se envasaron y se etiquetaron. Los viales se protegieron de la exposición a la luz durante todos los aspectos de los procedimientos de liofilización, rellenado, cierre hermético, envasado y etiquetado.

#### EJEMPLO PROFÉTICO A

La composición farmacéutica líquida proporcionada en los Ejemplos 4 y 6 se secará por pulverización asépticamente para proporcionar un polvo que fluye libremente que ha de cargarse asépticamente. El polvo que fluye libremente cumplirá o superará las propiedades de disolución del polvo liofilizado preparado en los Ejemplos 4 o 6.

#### EJEMPLO 8

Se preparó una composición farmacéutica que comprendía melfalán en forma de una sal de clorhidrato mediante el proceso esbozado esquemáticamente en la FIG. 4. Con respecto a la FIG. 4, se colocó agua para inyección USP en un mezclador de acero inoxidable a una temperatura de 18-25 °C y la solución resultante se agitó a una velocidad

suficiente para producir un vórtice (pero sin formación de espuma). Se añadió un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>- $\beta$ -CD, CAPTISOL®) mientras se agitaba con formación de vórtice y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos para garantizar la disolución completa. Después, la solución resultante se enfrió a aproximadamente 2-8 °C. Se añadió lentamente melfalán en forma de una sal de clorhidrato mientras se agitaba con formación de vórtice y la solución resultante se agitó durante aproximadamente 15 minutos para garantizar la disolución completa. Después se añadió lentamente una base (NaOH 2 N) mientras se agitaba con formación de vórtice hasta que la solución tenía un pH de aproximadamente 5-6 (pH objetivo 5,5). Después se realizó un ensayo de control en proceso ("CEP") para controlar el pH y la solución se diluyó al volumen objetivo final usando agua para inyección USP. Después, la solución se sometió a ensayo usando un espectrofotómetro UV/vis (longitud de onda de detección de 260 nm) y se realizó un ensayo de carga biológica. Después, la solución se hizo pasar a través de un filtro estéril (PVDF de 0,22  $\mu$ m) y se enfrió a 15-25 °C. Por último, se realizó un ensayo de CEP.

## EJEMPLO 9

La solución preparada en el Ejemplo 8 se liofilizó para proporcionar un polvo seco reconstituible y/o diluible que comprendía melfalán en forma de una sal de clorhidrato. Para la liofilización, se llenaron viales de vidrio con la solución (10 ml) y se colocaron en bandejas en un estante preenfriado a 5 °C. Se dejó que los viales se equilibrasen térmicamente durante aproximadamente 1 hora y se liofilizaron para proporcionar un polvo seco en cada vial. Los viales se volvieron a llenar con nitrógeno, se cerraron herméticamente, se envasaron y se etiquetaron. Los viales se protegieron de la exposición a la luz durante todos los aspectos de los procedimientos de liofilización, relleno, cierre hermético, envasado y etiquetado.

## EJEMPLO PROFÉTICO B

La composición farmacéutica líquida proporcionada en el Ejemplo 8 se secará por pulverización asépticamente para proporcionar un polvo que fluye libremente que ha de cargarse asépticamente. El polvo que fluye libremente cumplirá o superará las propiedades de disolución del polvo liofilizado preparado en el Ejemplo 9.

## EJEMPLO 10

Las propiedades de las composiciones farmacéuticas de la presente invención después de la dilución con agua para inyección USP, se analizaron mediante una diversidad de métodos analíticos. Los resultados se enumeran en la Tabla a continuación. Las composiciones A-D se prepararon mediante el proceso descrito en los Ejemplos 8-9. Las composiciones diluidas contenían SBE<sub>6,5</sub>- $\beta$ -CD (CAPTISOL®) en una concentración de 75 mM, 100 mM, 125 mM y 125 mM, respectivamente. Cada una de las composiciones tenía un contenido de humedad de aproximadamente el 1,3 % a aproximadamente el 2,5 % antes de la dilución.

Tabla. Propiedades de composiciones farmacéuticas de la presente invención que contienen concentraciones variables de un derivado de ciclodextrina.

	Volumen de dilución	Conc. de SBE <sub>6,5</sub> - $\beta$ -CD	Tiempo de disolución	pH	Densidad (22 °C)	Viscosidad	Tiempo para una pérdida del 5 %
A	10 ml	75 mM	<30 s	5,05	1,07 g/cc	2,06 cP	10 h
B	10 ml	100 mM	<30 s	4,9	1,08 g/cc	2,28 cP	23 h
C	10 ml	125 mM	45 s	5,05	1,11 g/cc	2,95 cP	49 h
D	5 ml	125 mM	105 s	5,2	1,11 g/cc	3,02 cP	25 h

## EJEMPLO 11

Se determinó la estabilidad del clorhidrato de melfalán tras la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención. Se diluyeron composiciones farmacéuticas que contenían un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>- $\beta$ -CD, CAPTISOL®, P.M. promedio = 2163 g/mol) con solución salina isotónica para proporcionar soluciones de melfalán 0,45 mg/ml que contenían el derivado de ciclodextrina a una concentración de 75 mM y 125 mM, respectivamente. El melfalán se sometió a ensayo en función del tiempo y se determinó el tiempo necesario para una pérdida de melfalán del 5 % o el 10 % (basado en una concentración inicial de melfalán del 100 %). Los datos se proporcionan en la Tabla a continuación. Los tiempos requeridos para que el melfalán disminuyese al 90 % o al 95 % de su concentración inicial en las soluciones que contenían el derivado de ciclodextrina se compararon con la estabilidad del melfalán en un producto de referencia (ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline).

Tabla. Estabilidad de melfalán en función de la concentración de derivado de ciclodextrina, en comparación con un patrón de melfalán de referencia.

	Tiempo para una pérdida del 5 %	Tiempo para una pérdida del 10 %
SBE <sub>6,5</sub> - $\beta$ -CD (75 mM)	5,4 h	11 h
SBE <sub>6,5</sub> - $\beta$ -CD (125 mM)	8,8 h	18 h
Referencia	1,3 h	2,7 h

Con respecto a los datos de la Tabla anterior, la estabilidad del melfalán después de la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención muestra una mejora de aproximadamente 4,2 veces y 6,8 veces a una concentración de derivado de ciclodextrina de 75 mM y 125 mM, respectivamente, en comparación con una formulación de melfalán de referencia que no contiene un derivado de ciclodextrina.

5

## EJEMPLO 12

La estabilidad del clorhidrato de melfalán tras la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención se determinó en función de la temperatura y las condiciones de almacenamiento. Se diluyeron composiciones farmacéuticas que contenían melfalán (50 mg) y un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®, P.M. promedio = 2163 g/mol, 270 mg) con solución salina isotónica (8,5 ml) para proporcionar una solución concentrada. La solución concentrada se diluyó adicionalmente 10 veces para proporcionar una solución diluida. Cada una de las soluciones concentradas y diluidas de melfalán se almacenó a 25 °C/humedad relativa del 60 % o en un frigorífico (~10 °C) y el contenido de melfalán se controló en función del tiempo. Los datos se proporcionan en la Tabla a continuación.

15

Tabla. Estabilidad de melfalán en función de la temperatura y las condiciones de almacenamiento.

Solución	Tiempo	Condiciones de almacenamiento	Ensayo de melfalán	Ensayo de monohidroximelfalán
Solución conc.	0	Refrigerador	99 %	0,8 %
"	6,5	"	98,9 %	0,8 %
"	24,5	"	98,8 %	0,9 %
"	48,5	"	98,4 %	1 %
Solución conc.	0	HR del 25 °C/60 %	99 %	0,8 %
"	6	"	98 %	1,5 %
"	24	"	96 %	3,4 %
"	48	"	93 %	5,7 %
Solución diluida	0	Refrigerador	99 %	1 %
"	5	"	98,4 %	1,4 %
"	24,3	"	97,8 %	2 %
"	48,4	"	96,7 %	2,7 %
Solución diluida	0	HR del 25 °C/60 %	99 %	1 %
"	5,3	"	94 %	5,3 %
"	23,8	"	81 %	15,5 %
"	47,2	"	70 %	20,2 %

Con respecto a los datos de la Tabla anterior, la estabilidad del melfalán después de la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención proporciona una mejora significativa en comparación con las composiciones farmacéuticas de melfalán disponibles actualmente que no contienen un derivado de ciclodextrina.

20

## EJEMPLO 13

La estabilidad de una composición de clorhidrato de melfalán liofilizada se determinó antes y después de la dilución en función de la temperatura y las condiciones de almacenamiento. El estudio se realizó bajo la dirección de CyDex Pharmaceuticals, Inc. por BioConvergence LLC, Bloomington, IN.

25

Se diluyeron composiciones que comprendían melfalán (50 mg) y povidona (20 mg) con composiciones que comprendían un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®, P.M. promedio = 2163 g/mol, 270 mg), citrato de sodio (200 mg) y agua destilada (10 ml) para proporcionar soluciones concentradas de melfalán (5 mg/ml). Además de someter a ensayo la estabilidad de las soluciones concentradas, se diluyeron adicionalmente 11 veces para proporcionar soluciones diluidas que contenían melfalán (0,45 mg/ml).

30

La estabilidad cinética de una solución concentrada reconstituida (melfalán 5 mg/ml) se determinó tras el almacenamiento en un vial de vidrio y la estabilidad cinética de una solución diluida reconstituida (melfalán 0,45 mg/ml) se determinó tras el almacenamiento en una bolsa Baxter INTRAVIA® de 50 ml, a temperatura refrigerada (aproximadamente 2 °C-8 °C) y ambiente (aproximadamente 25 °C, controlada con luz fluorescente).

35

La evaluación de la estabilidad cinética de la composición diluida (melfalán 0,45 mg/ml) se determinó en un recipiente de vidrio de Tipo I de 50 ml: la reconstitución se realizó usando solución salina (8,5 ml) y se extrajeron alícuotas (4,5 ml) de cada vial y se inyectaron en 4 recipientes de vidrio que contenían 45,5 ml de solución salina. Después de extraer una cantidad de cada recipiente para el análisis a t = 0, los recipientes se almacenaron a temperatura ambiente ("TA", aproximadamente 25 °C, con luz fluorescente) o en un frigorífico (aproximadamente 2 °C-8 °C) y el contenido de melfalán se controló en función del tiempo. Los datos se proporcionan en la Tabla a continuación.

45

Tabla. Sumario de la estabilidad de melfalán en función de la temperatura y las condiciones de almacenamiento

Ejecución	Forma	Condiciones de almacenamiento	Tiempo de retención	Degradación de MEL (% p/p)
1	Comp. liofilizada.	TA (~ 20 °C-25 °C)	2 años	<2 %
	Solución conc. (5 mg/ml)	Diluida inmediatamente	n/a	n/a
	Solución diluida (0,45 mg/ml)	TA (~ 20 °C-25 °C)	10 h	<4 %
2	Comp. liofilizada.	TA (~ 20 °C-25 °C)	2 años	<2 %
	Solución conc. (5 mg/ml)	TA (~ 20 °C-25 °C)	24 h	<4 %
	Solución diluida (0,45 mg/ml)	TA (~ 20 °C-25 °C)	5 h	<2 %
3	Comp. liofilizada.	TA (~ 20 °C-25 °C)	2 años	<2 %
	Solución conc. (5 mg/ml)	Refrigerada (2 °C-8 °C)	48 h	<4 %
	Solución diluida (0,45 mg/ml)	TA (~ 20 °C-25 °C)	5 h	<2 %
4	Comp. liofilizada.	TA (~ 20 °C-25 °C)	2 años	<2 %
	Solución conc. (5 mg/ml)	Diluida inmediatamente	n/a	n/a
	Solución diluida (0,45 mg/ml)	1) Refrigerada (2 °C-8 °C) 2) TA (~ 20 °C-25 °C)	1) 24 h 2) 5 h	1) <2 % 2) <2 %

Con respecto a los datos de la Tabla anterior, la estabilidad del melfalán después de la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención proporciona una composición estable que puede mantenerse a temperatura ambiente durante hasta 5 horas y presentar menos del 2 % de degradación de melfalán, o hasta 10 horas y presentar menos del 4 % de degradación de melfalán. Cuando se refrigera, una composición diluida de melfalán puede almacenarse hasta 24 horas y presentar menos del 2 % de degradación de melfalán. Adicionalmente, una composición farmacéutica liofilizada puede almacenarse hasta 2 años a temperatura ambiente y presentar menos del 2 % de degradación de melfalán.

Además, con respecto a los Ejemplos 12 y 13, las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una mejora significativa en la estabilidad del melfalán en comparación con otras formulaciones en las que se ha propuesto el uso de un derivado de ciclodextrina. Por ejemplo, D.Q. Ma et al., *Int. J. Pharm.* 189: 227 (1999) proporcionan una composición de melfalán que, tras la dilución con una solución que contiene un derivado de ciclodextrina, presenta una pérdida de melfalán de más del 60 % después de 48 horas a temperatura ambiente. Significativamente, los datos en las Tablas anteriores ilustran que tras la dilución de una composición farmacéutica de la presente invención, se observa una pérdida de melfalán de como máximo el 30 % en 48 horas a temperatura ambiente. La pérdida de melfalán puede reducirse en hasta un 2 % o un 3 % cuando la solución se almacena a una temperatura reducida (por ejemplo, en un frigorífico).

#### EJEMPLO 14

El potencial hemolítico de un derivado de ciclodextrina adecuado para su uso con la composición farmacéutica de la presente invención se analizó en comparación con un vehículo diluyente comercializado anteriormente para melfalán (ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline). El potencial hemolítico se evaluó en roedores (ratas SPRAGUE DAWLEY® o Wistar Han IGS) y eritrocitos humanos obtenidos de sujetos en ayunas usando una técnica espectrofotométrica. Se usó solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9 %) como blanco (o fondo) y como control negativo para la comparación frente a diversas concentraciones de vehículos diluyentes que contenían derivado de ciclodextrina y sin ciclodextrina. También se usó un control positivo que contenía Triton X-100 (1 %) en solución salina tamponada con fosfato. Se tomaron eritrocitos humanos de sujetos adultos en ayunas ( $\geq 8$  h). Los componentes de las diversas muestras se enumeran en la siguiente Tabla.

Tabla. Componentes de vehículos diluyentes utilizados para estudios de hemólisis.

Identificación	Constituyentes
Control negativo / Blanco	Cloruro de sodio al 0,9 %
Control positivo	TRITON® X-100 al 1 % en solución salina tamponada con fosfato
Diluyente de derivado de ciclodextrina	SBE <sub>6,5</sub> - $\beta$ -CD (CAPTISOL®, 9,72 g) c.s.p. 400 ml con solución salina normal
Diluyente de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline)	Povidona (K-12, 72 mg) Citrato de sodio (720 mg) Propilenglicol (21,6 ml, 22,4 g) Etanol (1,87 ml, 1,48 g) Agua (12,2 ml) c.s.p. 400 ml con solución salina normal

La rata y los eritrocitos humanos se expusieron a diversas concentraciones de los vehículos diluyentes y se evaluó el potencial hemolítico usando la ecuación (1):

$$A_{540} \text{ (artículo de ensayo)} - A_{540} \text{ (control negativo)} \times 100 = \% \text{ de hemólisis (1)}$$

Los resultados de la hemólisis se proporcionan en la siguiente Tabla, donde Grupo A se refiere a eritrocitos de rata expuestos al vehículo derivado de ciclodextrina; el Grupo B se refiere a eritrocitos de rata expuestos al vehículo diluyente de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline); el grupo C se refiere a eritrocitos humanos expuestos al vehículo derivado de ciclodextrina; y el Grupo D se refiere a eritrocitos humanos expuestos al vehículo diluyente de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline). Los controles negativos para cada experimento proporcionaron absorbancias por debajo de 0,13 y los controles positivos para cada experimento proporcionaron absorbancias de aproximadamente 2,8 a 3.

10 Tabla. Resultados de hemólisis para eritrocitos de rata y humanos expuestos a diversos vehículos diluyentes.

Grupo	Medición	Dilución							
		ningun a	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
A	Abs. (u.a.)	0,11	0,114	0,11	0,117	0,116	0,118	0,119	0,118
	Hem. (%)	1 %	0	0	0	0	0	0	0
B	Abs. (u.a.)	0,178	0,155	0,141	0,128	0,125	0,121	0,123	0,124
	Hem. (%)	2 %	1 %	1 %	0	0	0	0	0
C	Abs. (u.a.)	0,021	0,021	0,022	0,019	0,017	0,016	0,017	0,025
	Hem. (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
D	Abs. (u.a.)	0,037	0,031	0,033	0,02	0,025	0,022	0,027	0,027
	Hem. (%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Con respecto a los datos de hemólisis en la Tabla anterior, la solución que contenía el derivado de ciclodextrina a concentraciones altas (por ejemplo, sin dilución, dilución 1:2 con solución salina y dilución 1:4 con solución salina) proporcionó hemólisis reducida en eritrocitos de rata, que también se presentó como una reducción en la absorción espectrofotométrica de aproximadamente el 30 % en comparación con el diluyente de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline). Aunque los ensayos de hemólisis en células sanguíneas humanas presentaron una reducción similar en la absorbancia espectrofotométrica a concentraciones altas, ni la solución derivada de ciclodextrina ni el diluyente de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) indujeron hemólisis en eritrocitos humanos.

#### 20 EJEMPLO 15

Se realizó un estudio que determinó que el melfalán asociado a SAE<sub>6,5</sub>-β-CD (CAPTISOL®, CyDex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS) presenta la misma unión a proteínas que el melfalán sin asociar. El estudio se realizó bajo la dirección de CyDex Pharmaceuticals, Inc. de Analytical Biochemistry Laboratories, Inc., Columbia, MO.

#### 25 Estudio preliminar

Se realizó un estudio preliminar que determinó que el melfalán radiomarcado, [<sup>14</sup>C]-melfalán (Moravек Biochemicals, Inc., Brea, CA), no se une de manera no específica a dispositivos de ultrafiltración. Las siguientes mezclas de compuestos se añadieron a ultrafiltrado de plasma humano (Biochemed, Winchester, VA) para determinar la unión a proteínas del [<sup>14</sup>C]-melfalán solo o en combinación con SAE<sub>6,5</sub>-β-CD:

1. [<sup>14</sup>C]-melfalán con melfalán; y
2. [<sup>14</sup>C]-melfalán con melfalán y SAE<sub>6,5</sub>-β-CD.

La warfarina radiomarcada, [<sup>3</sup>H]-warfarina (Moravек Biochemicals, Inc., Brea, CA), un compuesto con propiedades de unión a proteínas bien documentadas, se usó como control positivo en todos los experimentos.

Se pesó material en polvo (según fuese aplicable) en viales de centelleo (20 ml) y los compuestos radiomarcados se añadieron a los viales usando una pipeta de desplazamiento positivo. Después se añadió ultrafiltrado de plasma humano en blanco (5 ml) a los viales usando una pipeta serológica de vidrio. Después, las mezclas se mezclaron brevemente. La dependencia del tiempo de la unión a proteínas plasmáticas se determinó muestreando las mezclas 0,5, 1 y 5 minutos después de la adición de los compuestos de ensayo al ultrafiltrado de plasma humano. Las alícuotas de muestra (3x1 ml) se dispensaron en los dispositivos de ultrafiltración y las muestras se centrifugaron inmediatamente (1600 g durante 5 minutos a 25 °C). Después, la solución que quedaba en los viales se dividió en alícuotas para el análisis por recuento de centelleo líquido (RCL) (2x0,1 ml).

Se observó una recuperación de más del 95 % para [<sup>3</sup>H]-warfarina en todos los experimentos. En los experimentos de unión a proteínas, la [<sup>3</sup>H]-warfarina se unió a proteínas en más del 99 %. El melfalán radiomarcado (solo o en combinación con SAE<sub>6,5</sub>-β-CD) aplicado a dispositivos de ultrafiltración que tenían un límite de peso molecular de 30 kD presentó un promedio de más del 97 % de recuperación de radioactividad: el [<sup>14</sup>C]-melfalán solo presentó una recuperación del 97,7 % (n = 3) y el [<sup>14</sup>C]-melfalán con SAE<sub>6,5</sub>-β-CD presentó una recuperación del 97,6 % (n = 3). Los resultados demuestran que hubo una unión no específica mínima (es decir, inferior al 2,4 %) de melfalán radiomarcado a los dispositivos de ultrafiltración.



## Estudio de unión a proteínas

5 Para el estudio de unión a proteínas, se añadieron melfalán radiomarcado, melfalán no radiomarcado y SAE<sub>6,5</sub>-β-CD (según fuese aplicable) a un vial de centelleo (20 ml) y se soplaron a sequedad en una corriente de nitrógeno para normalizar la cantidad de disolvente presente en cada experimento. Se añadió metanol (50 μl) a los viales y se añadió plasma humano en blanco (5 ml) a los viales usando una pipeta serológica de vidrio. Después, las mezclas se mezclaron brevemente. Después, se dispensaron alícuotas (3x1 ml) de los viales en los dispositivos de ultrafiltración, seguido de centrifugación (2.000 g durante 5 minutos a 25 °C). El intervalo de tiempo entre la adición de plasma humano a los viales y el inicio de la centrifugación fue de 0,5, 1, 5, 10 y 30 minutos. Después, la solución que quedaba en los viales se dividió en alícuotas por duplicado (a un volumen de 0,1, 0,05 y 0,025 ml) para el análisis por RCL.

15 La radioactividad de la muestra se cuantificó usando un contador de centelleo (Beckman Instruments, Inc. Schaumburg, IL) equipado con el método del número H para la conversión de cpm a dpm. El análisis por RCL se realizó con muestras (5 ml) en viales de centelleo de vidrio (7 ml), de los que se realizaron mediciones de fondo usando la misma cantidad de fluido de centelleo añadido a los viales. Los resultados se proporcionan en la siguiente Tabla:

Tabla. Unión de proteínas de melfalán radiomarcado ("["<sup>14</sup>C]-mel") con melfalán sin marcar ("mel") en presencia y ausencia de SAE<sub>6,5</sub>-β-CD.

Mezcla	Conc. (dpm/ml)	Conc. (μg/ml)	Rep.	Recuperación total (%)		% de Unión	
				Datos	Prom.	Datos	Prom.
[" <sup>14</sup> C]-mel + mel (1 min.)	112.105	14	1	96,4	97,1	64,5	64,3 ± 0,34
			2	96,9		63,9	
			3	98,0		64,4	
[" <sup>14</sup> C]-mel + mel + SAE <sub>6,5</sub> -β-CD (0,5 min)	112.382	14	1	92,9	91,5	63,7	64,3 ± 0,69
			2	95,4		64,1	
			3	86,4		65,1	
[" <sup>14</sup> C]-mel + mel + SAE <sub>6,5</sub> -β-CD (1 min.)	108.085	13	1	97,3	97,5	63,8	64,4 ± 0,59
			2	97,0		64,8	
			3	98,3		64,6	
[" <sup>14</sup> C]-mel + mel + SAE <sub>6,5</sub> -β-CD (5 min.)	109.621	13	1	96,5	95,9	65,8	67,2 ± 1,96
			2	95,7		69,5	
			3	96,5		66,4	
[" <sup>3</sup> H]-warfarina	114.932	0,052	1	98,5	101	98,9	98,8 ± 0,01
			2	100		98,8	
			3	103		98,8	

20 Los resultados demostraron que el [<sup>14</sup>C]-melfalán en ausencia de SAE<sub>6,5</sub>-β-CD tenía una unión a proteínas del 64,3 % después de 1 minuto en plasma humano. Se observaron grados similares de unión a proteínas para [<sup>14</sup>C]-melfalán en presencia de SAE<sub>6,5</sub>-β-CD: 64,3 % (0,5 minutos, n = 3), 64,4 % (1 minuto, n = 3) y 67,2 % (5 minutos, n = 3). El estudio demostró que SAE<sub>6,5</sub>-β-CD no afectó a la unión a proteínas del [<sup>14</sup>C]-melfalán radiomarcado.

#### 25 EJEMPLO 16

Se realizó un estudio para investigar el potencial de una sulfoalquil éter ciclodextrina para alterar la farmacocinética *in vivo* del melfalán. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos para el melfalán después de la administración intravenosa a ratas Sprague Dawley macho en presencia o ausencia de SBE<sub>6,5</sub>-β-CD en el vehículo de entrega.

35 La farmacocinética del melfalán se estudió en ratas Sprague Dawley macho en ayunas durante una noche. Todos los procedimientos experimentales se aprobaron y se realizaron de acuerdo con las directrices del Comité de Ética Institucional de Experimentación Animal (número de aprobación de Ética de la Universidad de Monash VCPA/2008/02).

40 El día antes de la dosificación, se insertó una cánula BASi CULEX® disponible en el mercado (para su uso con un dispositivo de muestreo de sangre automatizado CULEX®) en la arteria carótida izquierda de cada rata con anestesia de isoflurano (2 %). También se insertó una cánula de polietileno en la vena yugular derecha. Las cánulas se exteriorizaron mediante tunelización por vía subcutánea para emerger por encima de las escápulas.

Inmediatamente después de la cirugía y hasta el final del experimento, las ratas se alojaron en jaulas metabólicas RATURN® en el muestreador de sangre automatizado CULEX®. Todas las ratas volvieron a acicalarse, a beber y a su comportamiento de sueño normales una hora después de la cirugía. A los animales se les proporcionó una pequeña

cantidad de alimento justo después de que se despertasen de la anestesia, pero después ayunaron durante 16-18 horas antes de la administración del fármaco. Los animales tenían acceso al agua a demanda en todo momento. La alimentación se reestableció 4 horas después de la administración del fármaco. Al final de cada experimento, las ratas se sacrificaron mediante una única inyección letal de pentobarbitona.

La formulación de melfalán sin derivado de ciclodextrina se preparó de acuerdo con el prospecto del producto para ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline). El contenido de un único vial de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) se reconstituyó con 10 ml de diluyente estéril (provisto con el producto ALKERAN® y que contenía 0,2 g de citrato de sodio, 6 ml de propilenglicol, 0,52 ml de etanol (al 96 %) y agua). Después, la solución se diluyó con solución salina normal al 0,9 % (2 ml de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) en 10 ml de solución salina al 0,9 %, es decir, 12 ml de volumen total) y la formulación resultante se esterilizó mediante filtración a través de un filtro de jeringa de 0,22 µm antes de administrarse a las ratas. La concentración medida de melfalán en la formulación IV fue de 0,54 mg/ml (como base libre) y el pH de la solución final fue de entre 5 y 6 (verificado usando papel de pH). La formulación se administró a los animales a los 30 minutos de la preparación.

Se preparó una formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD (al 27 % p/v) disolviendo SBE<sub>6,5</sub>-β-CD en agua Milli-Q. Después, el contenido de un vial de ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) se reconstituyó con 10 ml de la solución de SBE<sub>6,5</sub>-β-CD. Después, esta solución se diluyó con solución salina al 0,9 % (2 ml en 10 ml de solución salina al 0,9 %) y la formulación resultante se esterilizó mediante filtración a través de un filtro de jeringa de 0,22 µm antes de su administración a las ratas. Por tanto, la formulación final contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD al 4,5 % (p/v). La concentración medida de melfalán (como base libre) fue de 0,58 mg/ml y el pH de la solución final fue de entre 5 y 6 (verificado usando papel de pH). La formulación se administró a los animales a los 30 minutos de la preparación.

El volumen de dosis total fue de 1 ml y todas las dosis se infundieron manualmente a través de la cánula de la vena yugular. La dosis completa se entregó durante un período de 10 minutos y la cánula se lavó abundantemente con solución salina heparinizada (10 U/ml) para garantizar la administración completa de la dosis.

Se recogieron muestras de sangre arterial y orina de acuerdo con los siguientes esquemas: los tiempos de muestreo de sangre/plasma fueron antes de la dosis y 5, 10 (final de la infusión), 15, 25, 40, 55, 70, 100, 130, 190, 250, 370 y 490 minutos después de la dosis; y los intervalos de muestreo de orina fueron de 0-70 minutos, 70-130 minutos, 130-190 minutos, 190-250 minutos, 250-310 minutos, 310-370 minutos, 370-430 minutos, 430-490 minutos y 490-1450 minutos.

Se recogió sangre arterial directamente en viales de borosilicato (a 4 °C) que contenían heparina, COMPLETE® (un cóctel inhibidor de proteasas), fluoruro de potasio y EDTA para minimizar el potencial de degradación *ex vivo* en muestras de sangre/plasma. Una vez recogida, se transfirió una alícuota (50 µl) de sangre entera a un tubo de microcentrifuga nuevo. La sangre restante se centrifugó y el plasma sobrenadante se retiró. Todas las muestras de sangre, plasma y orina se congelaron inmediatamente (instantáneamente) en hielo seco y después se transfirieron a un congelador a -20 °C para su almacenamiento hasta el análisis.

La concentración de melfalán en sangre completa, plasma, orina y muestras de soluciones de dosificación se determinó usando CL-EM.

La preparación de la muestra se realizó usando precipitación de proteínas con acetonitrilo. Se trataron alícuotas del plasma y la sangre (50 µl) con patrón interno (10 µl), acetonitrilo (130 µl), se agitaron con formación de vórtice y se centrifugaron. El sobrenadante se retiró y se analizó mediante CL/EM. Las muestras patrón se prepararon añadiendo patrones de solución en la matriz en blanco respectiva. Se preparó una solución madre de base libre de melfalán a una concentración de 10 mg/ml en dimetilsulfóxido. Esta solución madre se diluyó adicionalmente en acetonitrilo acuoso (al 50 % v/v) para obtener soluciones de adición para la preparación de patrones de calibración.

Todas las muestras se analizaron a través de CL-EM/EM en un instrumento de triple cuadrupolo Micromass Quattro Premier PR junto con un UPLC Waters Acquity (Waters Corp., Milford, MA). Las separaciones analíticas se realizaron en una columna de fase inversa Phenomenex Polar (50 mm x 1,0 mm de diámetro interno, tamaño de partícula de 4 µm) equipada con una columna Phenomenex Polar Security Guard del mismo material (Torrance, CA). Se inyectaron muestras (7,5 µl) en la columna y los compuestos se eluyeron (a una caudal de 0,15 ml/min) usando un sistema de disolventes de gradiente ternario que consistía en una solución acuosa de metanol (al 2 % v/v) y ácido fórmico (al 0,05 % v/v) en agua Milli-Q (disolvente A) y acetonitrilo que contenía ácido fórmico (al 0,05 % v/v) (disolvente B). Las condiciones de gradiente utilizadas para el análisis por CL-EM se enumeran en la siguiente Tabla.

Tabla. Condiciones de cromatografía de gradiente utilizadas para el análisis de melfalán.

Tiempo (minutos)	Disolvente A	Disolvente B
0-0,2	89	2
0,3	80	20
2,7	20	80

(continuación)

Tiempo (minutos)	Disolvente A	Disolvente B
2,8	5	95
3,3	5	95
3,5-4,5	98	2

La elución de los analitos se confirmó mediante control de múltiple reacción (CRM) usando diazepam (0,2 mg/ml) como patrón interno (diazepam). Los voltajes del cono de entrada fueron de 20 eV y 40 eV para melfalán y el patrón interno, respectivamente, y las energías de colisión de 15 eV y 27 eV para melfalán y el patrón interno, respectivamente. La elución de melfalán y patrón interno se controló usando las siguientes transiciones 304,94>267,88 y 285,17>154,02, respectivamente. El melfalán presentó un tiempo de retención de 2,0 minutos y el patrón interno presentó un tiempo de retención de 2,8 minutos.

Se realizó una espectrometría de masas usando ionización por electronebulización en modo positivo con un voltaje capilar de 3,2 kV, ganancia del multiplicador del detector de 650 V y temperaturas de bloqueo y desolvatación de 90 °C y 300 °C, respectivamente. Se mantuvo un flujo de gas de desolvatación (nitrógeno) y gas de colisión (argón) de 500 l/h y 0,38 ml/min, respectivamente. El límite inferior de cuantificación (LIC) para los patrones de sangre y plasma fue de 5,0 ng/ml y el LIC para las muestras de orina diluida fue de 0,5 ng/ml.

Se analizaron los datos de concentración tanto plasmática como sanguínea para obtener parámetros farmacocinéticos usando el software WINNONLIN® (WINNONLIN® versión profesional 5.2.1, Pharsight Corp., Mountain View, CA). El aclaramiento total ( $CL_{total}$ , para sangre completa o plasma) después de la administración intravenosa se calculó como:  $CL_{total} = \text{Dosis/AUC}$ , donde AUC es el área bajo la curva de concentración de sangre completa o plasma frente al tiempo obtenida usando el método trapezoidal lineal. El volumen de distribución ( $V_z$ ) se calculó como:  $V_z = CL_{total}/\lambda_z$ , donde  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de eliminación después de la administración i.v.

Los perfiles de concentración media de dosis normalizada frente al tiempo de melfalán en sangre completa y plasma después de la administración intravenosa usando una formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD (n = 4) y una formulación sin ciclodextrina (n = 5) se presentan en la siguiente tabla.

Tabla. Parámetros farmacocinéticos para melfalán en sangre completa y plasma después de la administración intravenosa a ratas Sprague Dawley macho a una dosis nominal de 2,0 mg/kg con una formulación que contenía un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD) y una formulación sin un derivado de ciclodextrina ("Formulación sin CD").

Melfalán	Sangre completa		Plasma	
	SBE <sub>6,5</sub> -β-CD (al 27 % p/v)	Formulación sin CD	SBE <sub>6,5</sub> -β-CD (al 27 % p/v)	Formulación sin CD
$t_{1/2}$ aparente (h)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1
$CL_{total}$ (ml/min/kg)	10,9 ± 2,0	12,2 ± 1,3	8,1 ± 1,1	9,3 ± 1,4
$V_z$ (l/kg)	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,2
$AUC_{0-inf}/D$ (μM·mm·kg/μmol)	94,2 ± 16,6	82,8 ± 8,8	125,4 ± 15,0	109,6 ± 16,1

Las FIG. 5A-5B proporcionan representaciones gráficas de las concentraciones de dosis normalizada en sangre completa (FIG. 5A) y plasma (FIG. 5B) de melfalán después de la administración intravenosa para la formulación de melfalán que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD (•), n = 4, y la formulación de melfalán sin ciclodextrina (O), n=5, (ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline). Con respecto a las FIG. 5A-5B, los datos se presentan como media con barras de error que indican una única desviación típica. El melfalán presentó una farmacocinética biexponencial tanto en sangre completa como en plasma y la fase de eliminación terminal aparente estaba bien definida dentro del período de muestreo de sangre de 8 horas después de la dosis, con la semivida de eliminación terminal aparente. Los perfiles medios de concentración en sangre completa y plasma frente al tiempo para la formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD (al 27 % p/v) y la formulación sin ciclodextrina fueron esencialmente superponibles y no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros farmacocinéticos entre las dos formulaciones (p>0,05). Por tanto, como se muestra en la tabla anterior, en la rata los parámetros farmacocinéticos *in vivo* para una formulación de melfalán que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD son esencialmente idénticos a los parámetros farmacocinéticos para una formulación sin ciclodextrina (es decir, ALKERAN® para inyección, GlaxoSmithKline).

Adicionalmente, en ambas formulaciones, el porcentaje de la dosis de melfalán excretado en la orina excretado como compuesto sin cambios hasta 24 horas después de la dosis fue bajo: para la formulación sin ciclodextrina el promedio fue del 2,7 ± 1,7 % y para la formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD el promedio fue del 2,3 ± 2 %.

Los datos muestran que los parámetros farmacocinéticos, incluyendo la vida media, el AUC, el volumen de distribución, el aclaramiento y el grado de eliminación renal de melfalán no cambiaron esencialmente entre ALKERAN® para inyección (GlaxoSmithKline) y la formulación de melfalán que contenía SAE<sub>6,5</sub>-β-CD. Específicamente, el perfil medio de concentración en sangre completa y plasma frente al tiempo de melfalán con y sin SBE<sub>6,5</sub>-β-CD son esencialmente superponibles. Los resultados demuestran que SBE<sub>6,5</sub>-β-CD no tuvo diferencias observables en los perfiles de sangre

o plasma frente al tiempo para melfalán en el modelo de rata. Además, no hubo diferencia aparente en la excreción urinaria de melfalán en el modelo de rata.

EJEMPLO 17

Se realizó un estudio de Fase IIa, multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado, de eficacia y seguridad del clorhidrato de melfalán administrado mediante inyección usando un vehículo diluyente sin propilenglicol en 3 pacientes con mieloma múltiple humano que se sometieron a acondicionamiento mieloablativo en la preparación para el trasplante autólogo. El estudio está en curso.

El objetivo principal del estudio fue/es determinar la tasa de mieloablación e injerto de neutrófilos en pacientes con mieloma múltiple que reciben una dosis alta de clorhidrato de melfalán a través de inyección en la que una dosis se administra usando un diluyente de propilenglicol y una dosis se administra usando un diluyente sin propilenglicol. La administración se usa como terapia mieloablativa antes del trasplante autólogo de células madre.

El objetivo secundario del estudio es determinar: (a) la tasa de injerto de plaquetas en pacientes con mieloma múltiple que reciben dosis altas de clorhidrato de melfalán a través de inyección usando tanto un diluyente de propilenglicol como un diluyente sin propilenglicol antes del trasplante autólogo de células madre; (b) la mediana del tiempo hasta el injerto de neutrófilos y plaquetas en pacientes con mieloma múltiple que reciben dosis altas de clorhidrato de melfalán a través de inyección usando tanto un diluyente de propilenglicol como un diluyente sin propilenglicol antes del trasplante autólogo de células madre; (c) la tasa de respuesta (respuesta completa estricta [RCe], respuesta completa [RC], respuesta parcial muy buena [RPMB], respuesta parcial [RP], enfermedad estable [EE] o enfermedad progresiva [EP]) en el trasplante autólogo de células madre el día +100 en pacientes con mieloma múltiple que reciben dosis altas de clorhidrato de melfalán a través de inyección usando un diluyente de propilenglicol y un diluyente sin propilenglicol antes del trasplante autólogo de células madre; (d) el perfil de toxicidad del clorhidrato de melfalán en dosis altas a través de inyección usando un diluyente de propilenglicol y un diluyente sin propilenglicol en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre; (e) la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento durante los primeros 100 días después del trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple que reciben dosis altas de clorhidrato de melfalán a través de inyección usando un diluyente de propilenglicol y un diluyente sin propilenglicol; y (f) la farmacocinética del clorhidrato de melfalán a través de inyección usando un diluyente de propilenglicol en comparación con la farmacocinética del clorhidrato de melfalán a través de inyección usando un diluyente sin propilenglicol (es decir, un derivado de ciclodextrina) en pacientes con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre.

Los pacientes se seleccionaron antes de la inscripción en el estudio. Los pacientes de cualquiera de las siguientes clases cumplían los requisitos para su inclusión en el estudio:

Pacientes con mieloma múltiple sintomático que necesitaban tratamiento en el momento del diagnóstico o en cualquier momento posterior;

Pacientes con mieloma múltiple que cumplen los requisitos para la terapia de trasplante autólogo de células madre que han recibido la terapia de inducción primaria apropiada para el trasplante;

Pacientes que tienen 70 años de edad o menos en el momento del trasplante (los pacientes de más de 70 años pueden cumplir los requisitos caso por caso si el paciente satisface los criterios según lo acostumbrado en el centro);

Pacientes con un injerto autólogo adecuado, definida como un injerto sin manipular, crioconservado, de células madre de sangre periférica o células madre de médula ósea que contiene al menos  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg basándose en el peso del paciente, junto con una reserva de  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg que se almacena en una bolsa separada; y

Pacientes con función orgánica adecuada, medida mediante:

- Cardíaca: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo >40 %;
- Hepática: Bilirrubina <2x el límite superior de lo normal y ALT/AST <3x ULN;
- Renal: Aclaramiento de creatinina >40 ml/minuto; y
- Pulmonar: DLCO, FEV<sub>1</sub>, FVC >50 % del valor previsto (corregido para Hgb) o saturación de O<sub>2</sub> >92 % en aire ambiente.

Todos los pacientes recibieron antieméticos, hidratación y profilaxis de infección de acuerdo con las directrices institucionales. Los pacientes siguieron las directrices institucionales con respecto a la hospitalización. Los pacientes regresaron para los ensayos de laboratorio diarios (RSC con diferencial y plaquetas y un panel de química básica) hasta el injerto de neutrófilos y después regresaron para evaluaciones de seguridad semanales hasta el trasplante autólogo de células madre el Día +30. Las siguientes evaluaciones de seguridad, eficacia y farmacocinéticas se realizaron antes de la primera dosis de melfalán y en los siguientes puntos temporales posteriores a la dosis:

- Se tomaron doce muestras de sangre en puntos temporales específicos para una evaluación farmacocinética. Se recogieron muestras de sangre inmediatamente antes y después de recibir la dosis de melfalán;
- Los signos vitales se registraron cada hora durante las primeras ocho horas después de recibir cada dosis de

melfalán, entonces se repitió una vez al día hasta el alta hospitalaria y después semanalmente hasta el Día +30. El peso se recogió al alta hospitalaria y el Día +30;

- Se recogió una electrocardiografía de 12 derivaciones, (ECG) junto con una tira larga de ECG de 10 a 20 segundos dos veces por semana hasta el alta hospitalaria, después un ECG de 12 derivaciones (sin tira larga de ECG) semanalmente hasta el Día +30;
- Se realizó un examen físico atento a diario hasta el alta hospitalaria, después se realizó un examen físico completo semanalmente hasta el Día +30;
- La clasificación y evaluación de toxicidad para EA/SAE se realizó de acuerdo con NCI-CTC AE versión 3.0 durante todo el período de estudio;
- Se realizó un recuento sanguíneo completo con recuento diferencial y de plaquetas a diario hasta el injerto de neutrófilos y plaquetas, después semanalmente hasta el Día +30;
- El estado de desempeño del Eastern Cooperative Group se examinó en el momento del alta hospitalaria, después semanalmente hasta el Día +30;
- Panel básico de química sérica (sodio, potasio, cloruro, glucosa, creatinina, bicarbonato y BUN) a diario hasta el injerto de neutrófilos;
- El panel completo de química sérica (sodio, potasio, cloruro, magnesio, bicarbonato, glucosa, proteínas totales, albúmina, calcio, fosfato, ácido úrico, BUN, creatinina, CPK, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, LDH, SGOT y SGPT) se controlará semanalmente hasta el Día +30;
- El análisis de orina (gravidad específica, pH, proteína, glucosa, cetonas, nitrito, eritrocitos y leucocitos) se controló dos veces por semana hasta el alta hospitalaria, después semanalmente hasta el Día +30; y
- Se registraron medicamentos concomitantes durante todo el período de estudio.

Se dividió una dosis de melfalán de 200 g/m<sup>2</sup> en dos dosis consecutivas separadas de 100 mg/m<sup>2</sup> administradas en dos días separados (Día -3 y Día -2) antes de que los pacientes recibieran un trasplante autólogo de células madre. Para el cálculo del área de superficie corporal, se usó el peso corporal real para pacientes que pesaban menos o entre el 100 % y el 130 % de su peso corporal ideal. Los pacientes que pesaban más del 130 % de su peso corporal ideal se trataron en función de un área de superficie corporal obtenida calculando el peso corporal ajustado del paciente.

Los pacientes se eligieron aleatoriamente para recibir la primera dosis de melfalán de 100 mg/m<sup>2</sup> (el Día -3) a través de una composición que comprendía un diluyente de propilenglicol (es decir, HCl de melfalán inyectable, Bioniche Pharma USA) o una composición que comprendía un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD, CAPTISOL®, a una concentración de 125 mM). Los pacientes que recibieron aleatoriamente la primera dosis de melfalán de 100 mg/m<sup>2</sup> en forma de una composición que comprendía un derivado de ciclodextrina (el Día -3) después recibieron una segunda dosis de melfalán de 100 mg/m<sup>2</sup> (el Día -2) usando la composición que comprendía un diluyente de propilenglicol. Por el contrario, los pacientes que recibieron aleatoriamente la primera dosis de melfalán de 100 mg/m<sup>2</sup> en forma de una composición que comprendía un diluyente de propilenglicol (el Día -3) después recibieron una segunda dosis de melfalán de 100 mg/m<sup>2</sup> (el Día -2) usando la composición que comprendía un derivado de ciclodextrina.

Para la composición que comprendía un derivado de ciclodextrina, una composición de polvo seco que contenía melfalán en forma de una sal de clorhidrato se diluyó con solución salina normal a una concentración de melfalán no superior a 0,45 mg/ml y una concentración de ciclodextrina de 125 mM. La solución diluida se infundió durante 60 minutos a través de un catéter venoso central.

La composición que comprendía un diluyente de propilenglicol se administró usando una composición sin ciclodextrina (HCl de melfalán inyectable, Bioniche Pharma USA) usando el protocolo descrito anteriormente en el presente documento.

Después de un día de descanso tras el acondicionamiento mieloablativo (Día -1), los pacientes recibieron un injerto autólogo con una dosis celular mínima de  $2 \times 10^6$  células CD34+/kg de peso corporal del paciente (Día 0). La crioconservación y descongelación del producto fue coherente con los criterios de la Fundación para la Acreditación de Terapia Celular y la práctica institucional local. El injerto se infundió por protocolo institucional. Comenzando el Día +5, se administró G-CSF a una dosis de 5 µg/kg/día hasta que el recuento absoluto de neutrófilos fue superior a 500/mm<sup>3</sup>.

Se recogieron muestras de sangre para la evaluación farmacocinética de melfalán después de cada dosis de melfalán y se evaluaron los parámetros farmacocinéticos para la distribución *in vivo* de melfalán. Las muestras para la evaluación de los parámetros farmacocinéticos se recogieron tomando muestras de sangre venosa de 5 ml inmediatamente antes de la administración de melfalán y a los 0, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360 y 480 minutos después del final de la infusión de melfalán. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante técnicas no paramétricas de análisis de datos farmacocinéticos. Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los datos de concentración-tiempo del fármaco en plasma incluyen los siguientes:

- C<sub>máx</sub>, derivada de los datos brutos individuales;
- T<sub>máx</sub>, derivada de los datos brutos individuales;

- Constante de velocidad de eliminación de primer orden terminal aparente ( $k_{el}$ );
- Eliminación aparente  $t_{1/2}$ ;
- 5 - Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el último punto temporal medible ( $AUC_{0-t}$ ), calculada mediante la regla trapezoidal; y
- Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el último punto temporal medible extrapolado al infinito ( $AUC_{t-\infty}$ ), determinada a partir de la concentración en el último punto temporal medible dividida por la  $k_{el}$ .

10 Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos se resumieron usando estadística descriptiva. Los datos de los pacientes 1-3 se muestran en la siguiente tabla.

15 Tabla. Parámetros farmacocinéticos de melfalán en pacientes individuales después de la administración intravenosa de una formulación de melfalán que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD y una formulación de melfalán sin ciclodextrina (es decir, HCl de melfalán inyectable, Bioniche Pharma EE.UU.).

Paciente	Parámetro	SBE <sub>6,5</sub> -β-CD (al 27 % p/v)	Formulación sin CD	Relación
1 <sup>a</sup>	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	3.230	2.160	1,50
	T <sub>máx</sub> (min)	10	20	-
	AUC <sub>0-t</sub>	259.073	202.714	1,28
	AUC <sub>0-∞</sub>	264.656	208.028	1,27
	λ <sub>z</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0105	0,0103	-
	t <sub>1/2</sub> (min)	65,8	67,1	-
2 <sup>b</sup>	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	2.730	2.010	1,36
	T <sub>máx</sub> (min)	10	10	-
	AUC <sub>0-t</sub>	198.051	151.456	1,31
	AUC <sub>0-∞</sub>	202.728	154.130	1,32
	λ <sub>z</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0103	0,0113	-
	t <sub>1/2</sub> (min)	67,4	61,6	-
3 <sup>a</sup>	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	4.590	2.890	1,59
	T <sub>máx</sub> (min)	10	10	-
	AUC <sub>0-t</sub>	306.432	230.681	1,33
	AUC <sub>0-∞</sub>	314.108	236.059	1,33
	λ <sub>z</sub> (min <sup>-1</sup> )	0,0101	0,0104	-
	t <sub>1/2</sub> (min)	68,5	66,4	-

a: A los pacientes 1 y 3 se les administró la formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD el Día-3 y la formulación sin CD el Día-2.  
 b: Al paciente 2 se le administró la formulación sin CD el Día -3 y la formulación que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD el Día -2.

20 La FIG. 6, proporciona una representación gráfica de la concentración plasmática media de melfalán en un paciente humano tras la administración intravenosa de una formulación de melfalán que contenía un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD) y tras la administración intravenosa de una formulación de melfalán sin ciclodextrina (melfalán HCl Inyectable, Bioniche Pharma USA). Con respecto a la FIG. 6 y los datos de la tabla anterior, la distribución *in vivo* de melfalán administrado con un derivado de sulfoalquil éter ciclodextrina proporciona un aumento de casi el 50 % en la concentración máxima *in vivo* de melfalán y aproximadamente un aumento del 30 % en el área bajo las curvas de concentración plasmática (es decir, tanto para AUC<sub>0-t</sub> como para AUC<sub>0-∞</sub>). Como se muestra en la tabla anterior, los datos para los pacientes 2 y 3 presentaron resultados farmacocinéticos similares. En vista de los datos farmacocinéticos obtenidos para estas formulaciones de melfalán en el modelo de rata, la potenciación en la C<sub>máx</sub> y el AUC para la formulación de melfalán que contenía SBE<sub>6,5</sub>-β-CD en pacientes humanos es totalmente inesperada.

30 Como se ha señalado anteriormente, el estudio está en curso. Los criterios de valoración de eficacia primarios, que se basarán en un análisis de intención de tratar de todos los pacientes, serán la tasa de mieloablación y la tasa de injerto de neutrófilos. Las siguientes definiciones se usarán para estos criterios de valoración:

La mieloablación se definirá como cualquiera de los siguientes:

- 35 - Recuento absoluto de neutrófilos inferior a 0,5x10<sup>9</sup>/l;
- Recuento absoluto de linfocitos inferior a 0,1x10<sup>9</sup>/l; o
- Recuento de plaquetas inferior a 20.000/mm<sup>3</sup> o sangrado que requiere transfusión.

40 El primero de dos días consecutivos para los que los recuentos de células caen por debajo de estos niveles límite se registrará como la fecha de mieloablación.

El injerto de neutrófilos se define como un recuento absoluto de neutrófilos superior a 0,5x10<sup>9</sup>/l en tres evaluaciones

diarias consecutivas.

Los criterios de valoración de eficacia secundarios se basarán en los siguientes criterios:

- 5 - La tasa de injerto de plaquetas, que se definirá como una medición de plaquetas no transfundidas  $>20.000/\text{mm}^3$  en tres evaluaciones diarias consecutivas;
  - El tiempo hasta el injerto de neutrófilos, que se definirá como la primera de tres evaluaciones donde el recuento absoluto de neutrófilos es superior a  $0,5 \times 10^9/l$ ;
  - El tiempo hasta el injerto de plaquetas, que se definirá como la primera de tres evaluaciones diarias consecutivas donde la medición de plaquetas no transfundidas es superior a  $20.000/\text{mm}^3$ ;
  - 10 - La tasa de no injerto, que se definirá como la imposibilidad de alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos superior a  $0,5 \times 10^9/l$  en tres evaluaciones diarias consecutivas mediante trasplante autólogo de células madre el Día +100;
  - La tasa de fracaso tardío del injerto o rechazo tardío, que se definirá como un desarrollo de un recuento absoluto de neutrófilos inferior a  $0,5 \times 10^9/l$  después de haberse injertado en los primeros 100 días;
  - 15 - La tasa de respuesta del mieloma múltiple (RCe, RC, RPMB, RP, EE o EP), que se definirá de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo Internacional el Día +100; y
  - La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento, que se definirá como la muerte sin recaída o progresión el Día +100.
- 20 Se espera que el ensayo clínico demuestre que el melfalán administrado con un derivado de ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD) sea terapéuticamente eficaz y seguro para su uso en sujetos para quienes se ha indicado un trasplante de células madre como acondicionamiento antes del trasplante de células madre.

#### EJEMPLO 18

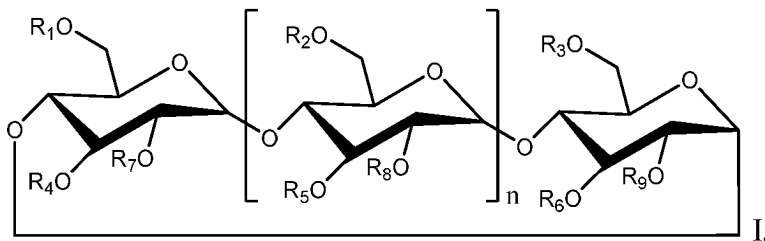
- 25 Se realizará un estudio de Fase IIb, multicéntrico, sin enmascaramiento, no aleatorizado, de eficacia y seguridad, de clorhidrato de melfalán administrado mediante inyección usando un vehículo sin propilenglicol, en pacientes con mieloma múltiple humano que tienen mieloma múltiple sintomático y cumplen los criterios para TACM.
- 30 Los parámetros del estudio serán similares a aquellos que se describen en el Ejemplo 17, excepto por que a todos los pacientes se les administrará una composición de melfalán sin propilenglicol ( $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) el Día -3 y el Día -2 usando una composición de melfalán que incluye un derivado de ciclodextrina. De lo contrario, los criterios de inclusión, los criterios de exclusión, los criterios de seguridad, la dosificación, el tratamiento y los criterios de valoración de eficacia serán similares a aquellos descritos anteriormente en el Ejemplo 17.

#### CONCLUSIÓN

- 40 Estos ejemplos ilustran posibles realizaciones de la presente invención. Aunque se han descrito anteriormente diversas realizaciones de la presente invención, debe comprenderse que se han presentado solamente a modo de ejemplo y no como limitación. Por tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones de ejemplo descritas anteriormente, sino que deberían definirse solamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica diluida para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno neoplásico, mediante la administración de la composición farmacéutica diluida mediante inyección al sujeto que lo necesite, en donde la composición farmacéutica diluida se prepara diluyendo una composición con un diluyente acuoso para proporcionar una composición farmacéutica diluida que comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



en donde n es 4, 5 o 6;  
 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H;  
 en donde la composición farmacéutica diluida tiene un pH de 4 a 6;  
 en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de al menos 50:1 (p/p) con respecto al melfalán;  
 en donde el melfalán en la composición farmacéutica diluida se degrada en un 2 % o menos a 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución.

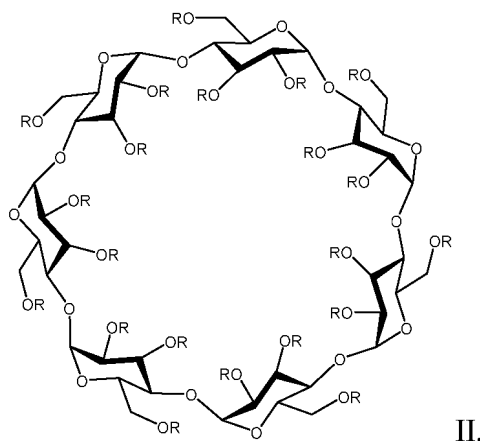
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto es un sujeto pediátrico.

3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el trastorno neoplásico se selecciona entre: mieloma, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mielógena aguda, melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículos, cáncer de próstata avanzado, un cáncer neuroendocrino, melanoma metastásico, un tumor neuroendocrino metastásico, un tumor de adenocarcinoma metastásico, carcinoma hepatocelular, sarcoma osteógeno, policitemia vera, neoplasia de células plasmáticas, amiloidosis, escleromixedema y combinaciones de los mismos.

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el trastorno neoplásico es mieloma múltiple y la administración es sistémica y proporciona tratamiento paliativo del mieloma múltiple.

5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde al menos uno de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> está sustituido con un grupo C<sub>4</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal.

6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



en donde R = (H)<sub>21-x</sub> o  $-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+$  y x = 6,5.



7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el derivado de ciclodextrina es una sulfobutil éter<sub>6,5</sub>-β-ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD).

5 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato; y en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una concentración de 50:1 a 100:1 (p/p) con respecto al melfalán.

10 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición farmacéutica diluida está sustancialmente libre de un alcohol y/o en donde el diluyente acuoso es una solución salina.

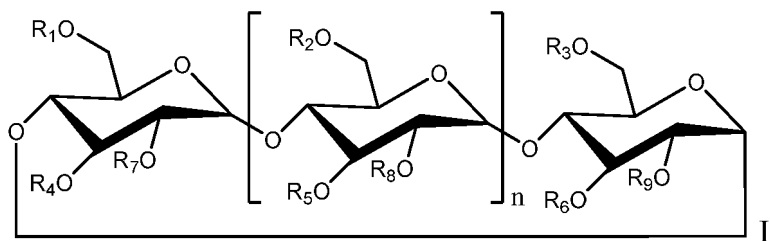
15 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el melfalán en la composición farmacéutica diluida se degrada en un 4 % o menos a 25 °C dentro de las 10 horas posteriores a la dilución y/o en donde la composición farmacéutica diluida se almacena de 0,5 a 18 horas antes de la administración.

11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la concentración del melfalán en la composición farmacéutica diluida es de 0,3 mg/ml a 25 mg/ml.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende:

melfalán en forma de una sal de clorhidrato;  
un tampón opcional; y  
un derivado de ciclodextrina de fórmula I:

25



en donde n es 4, 5 o 6;

30

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-(alquilen)-SO<sub>3</sub><sup>-</sup> de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son -H;

en donde la composición farmacéutica tiene un pH de 4 a 6,

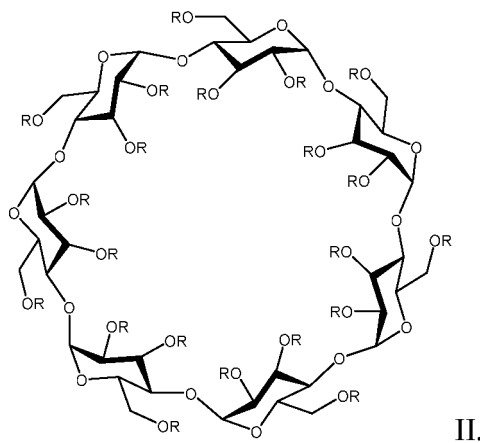
35

en donde la dilución de la composición farmacéutica con una solución acuosa proporciona una composición farmacéutica diluida en la que el melfalán se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución; y

en donde la composición farmacéutica comprende de 25 mg a 125 mg de sal de melfalán y el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de 50:1 a 100:1 (p/p) con respecto al melfalán.

40

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



II,

en donde  $R = (H)_{21-x}$  o  $(-CH_2)_4-SO_3^-Na^+$  y  $x = 6,5$ .

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el derivado de ciclodextrina es una sulfobutil éter<sub>6,5</sub>-β-ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD).

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la ciclodextrina es un compuesto de fórmula II y en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato; y en donde el derivado de ciclodextrina está presente en una relación de aproximadamente 55:1 (p/p) con respecto al melfalán.

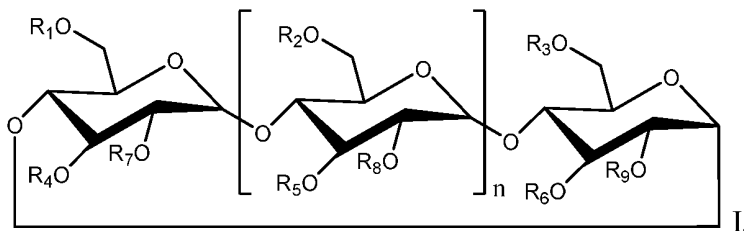
16. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, para su uso en un método para acondicionar un sujeto con el fin de realizar un trasplante de células madre.

17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, para su uso en el tratamiento de un sujeto al que se le ha indicado un trasplante de células madre y que padece una enfermedad o un trastorno seleccionados entre: mieloma, mieloma múltiple, melanoma, leucemia mielógena aguda, melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de testículos, cáncer de próstata avanzado, un cáncer neuroendocrino, melanoma metastásico, un tumor neuroendocrino metastásico, un tumor de adenocarcinoma metastásico, carcinoma hepatocelular, sarcoma osteógeno, policitemia vera, neoplasia de células plasmáticas, amiloidosis, escleromixedema y combinaciones de los mismos.

18. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, en donde la composición farmacéutica es para su uso mediante administración intravenosa y/o mediante perfusión en una extremidad.

19. Un kit farmacéutico que comprende:

- un primer recipiente que comprende melfalán en forma de una sal de clorhidrato y un polímero hidrosoluble opcional; y
- un segundo recipiente que comprende un diluyente acuoso, un tampón opcional y un derivado de ciclodextrina de fórmula I:



en donde  $n$  es 4, 5 o 6;

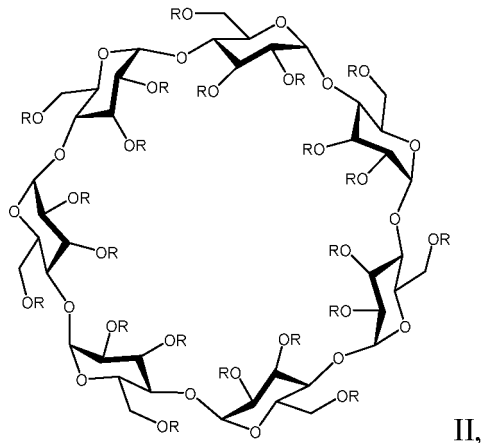
en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  y  $R_9$  son independientemente un grupo  $C_1-C_8$ -(alquilen)- $SO_3^-$  de cadena lineal o ramificada que tiene un grado promedio de sustitución de aproximadamente 6,5 por derivado de ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son  $-H$ ;

en donde la combinación del primer recipiente y el segundo recipiente proporciona una composición farmacéutica diluida que tiene un pH de 4 a 6 que se degrada en un 2 % o menos a aproximadamente 25 °C en las 5 horas posteriores a la dilución; y

en donde el primer recipiente comprende de 25 mg a 125 mg de melfalán en forma de una sal de clorhidrato y el derivado de ciclodextrina está presente en el segundo recipiente en una concentración de al menos 50:1 (p/p) con respecto al melfalán;

preferentemente en donde el primer recipiente comprende povidona en una cantidad de 10 mg a 30 mg y el segundo recipiente comprende un agente de ajuste del pH en una concentración suficiente para proporcionar un pH de 4 a 6 cuando el primer recipiente y el segundo recipiente se combinan.

20. El kit farmacéutico de la reivindicación 19, en donde el derivado de ciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



en donde  $R = (H)_{21-x}$  o  $(-(CH_2)_4-SO_3^-Na^+)_x$  y  $x = 6,5$ .

- 5 21. El kit farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el derivado de ciclodextrina es una sulfobutil éter<sub>6,5</sub>-β-ciclodextrina (SBE<sub>6,5</sub>-β-CD).

FIG. 1

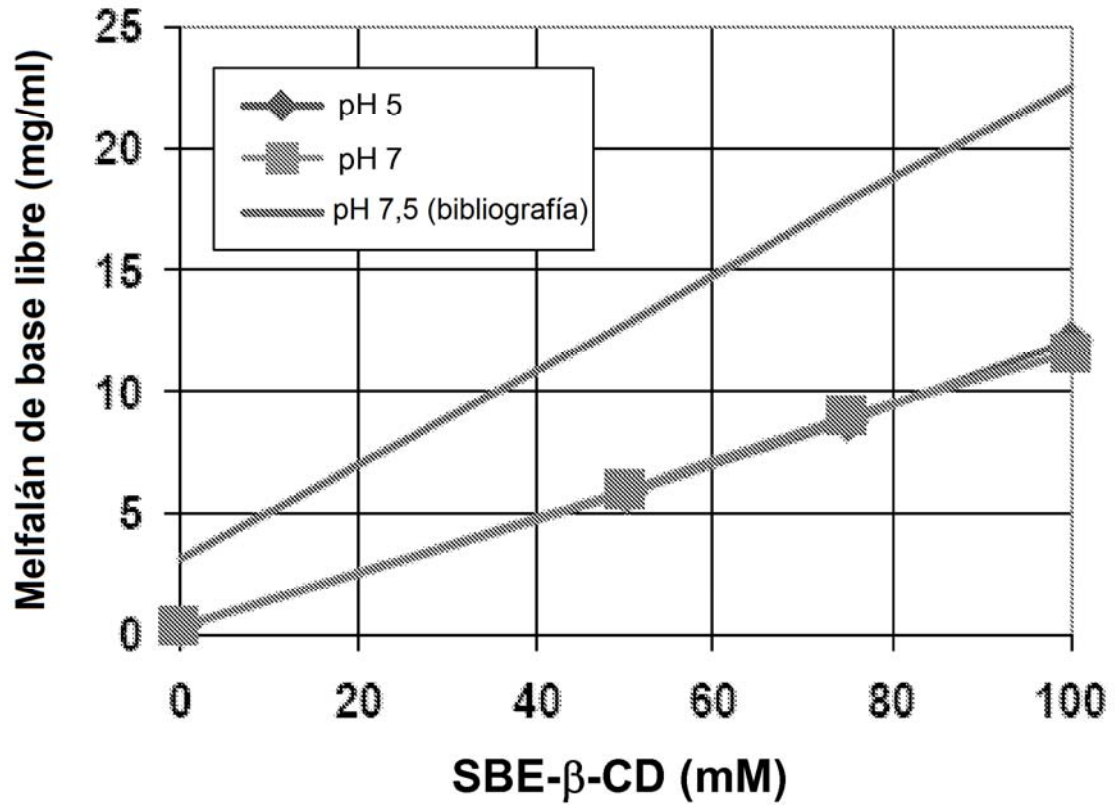


FIG. 2

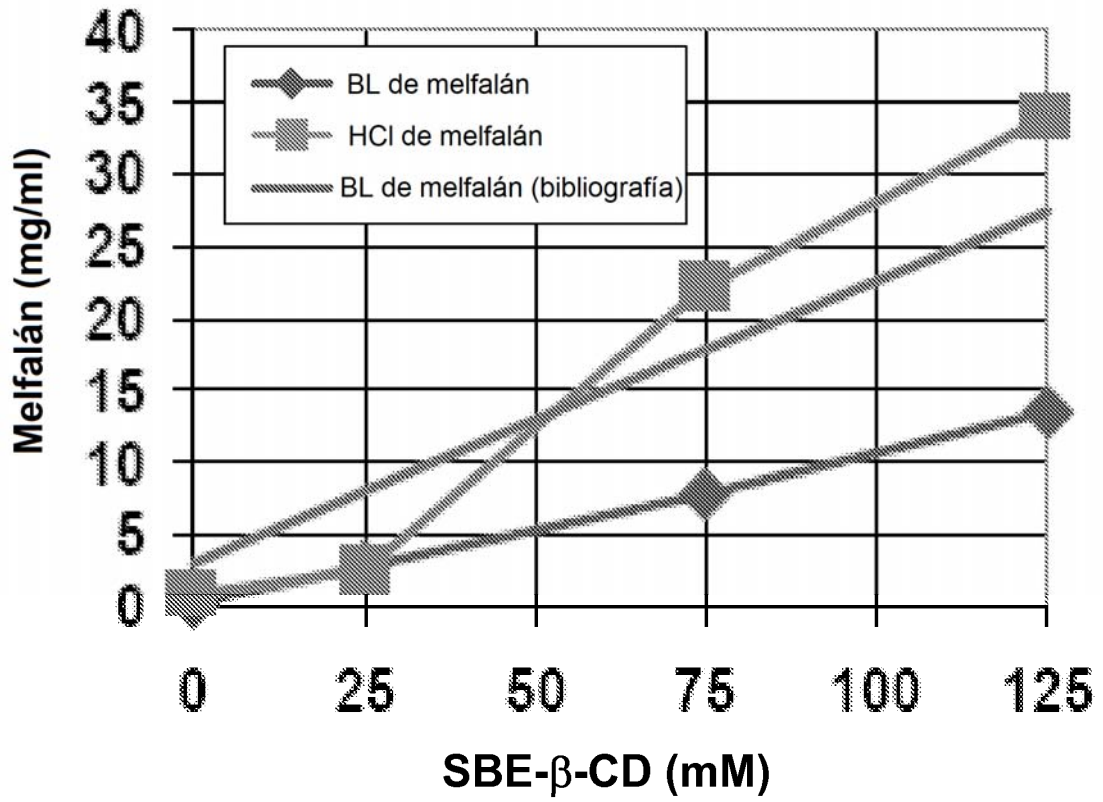


FIG. 3

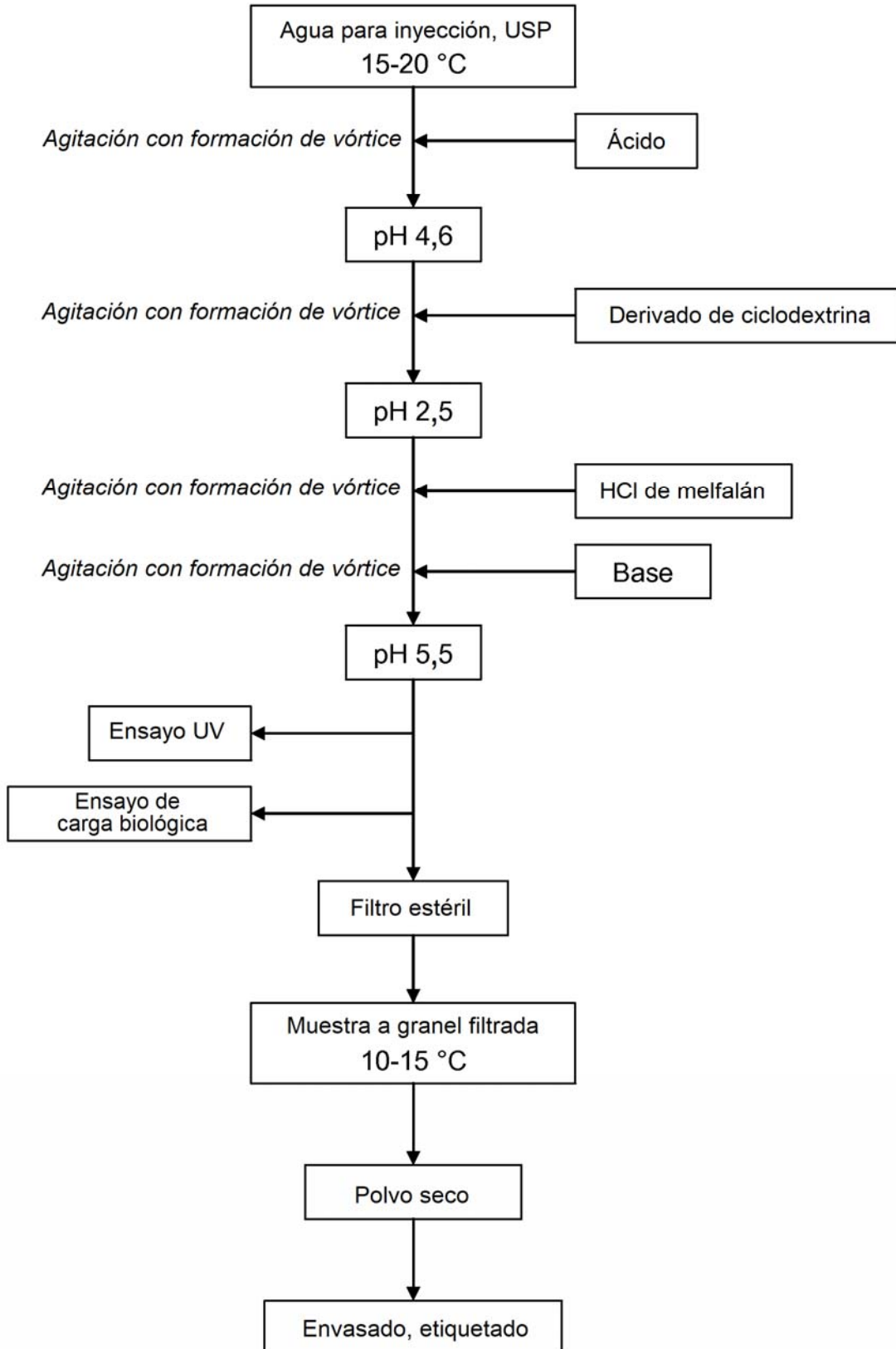


FIG. 4

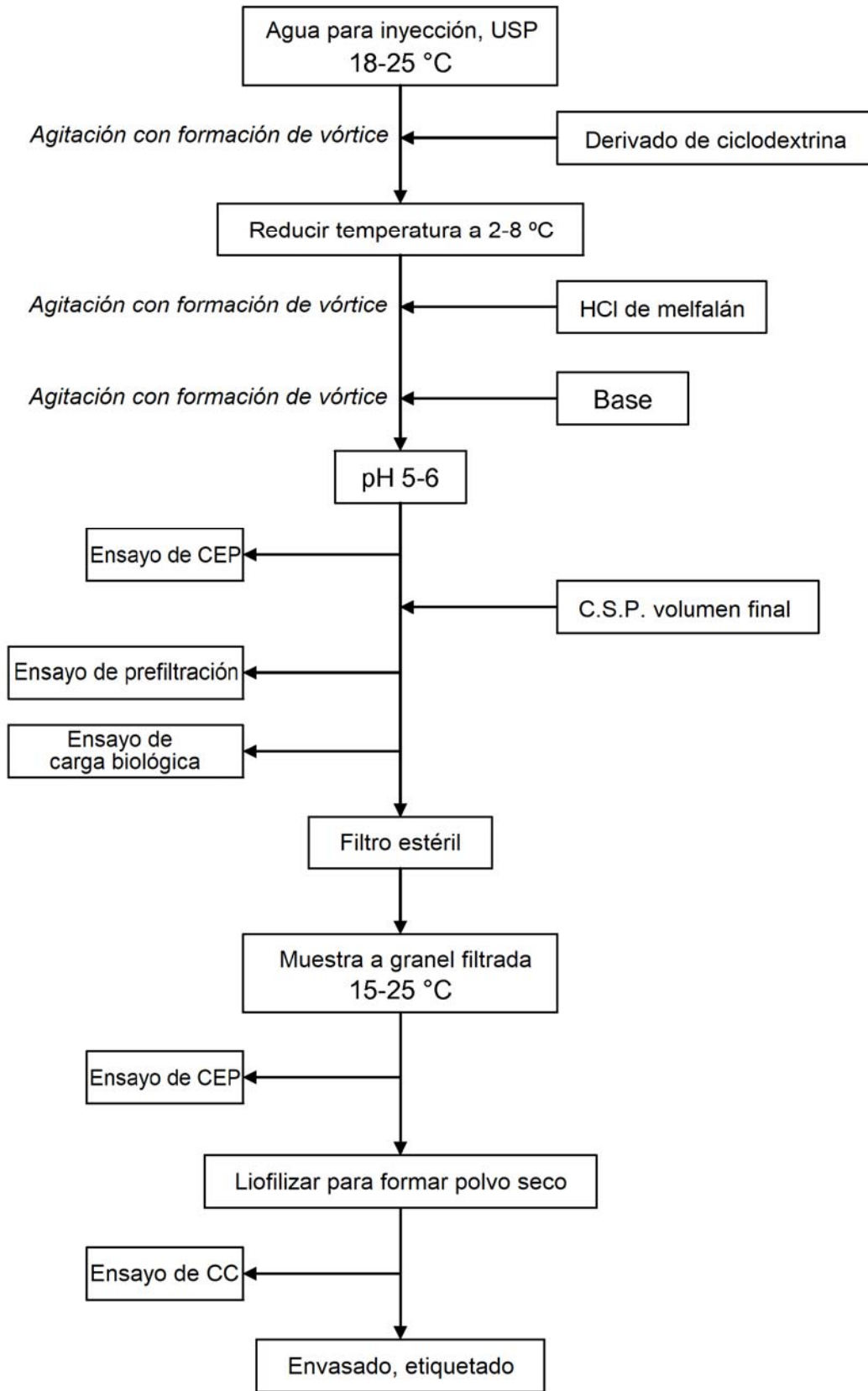


FIG. 5A

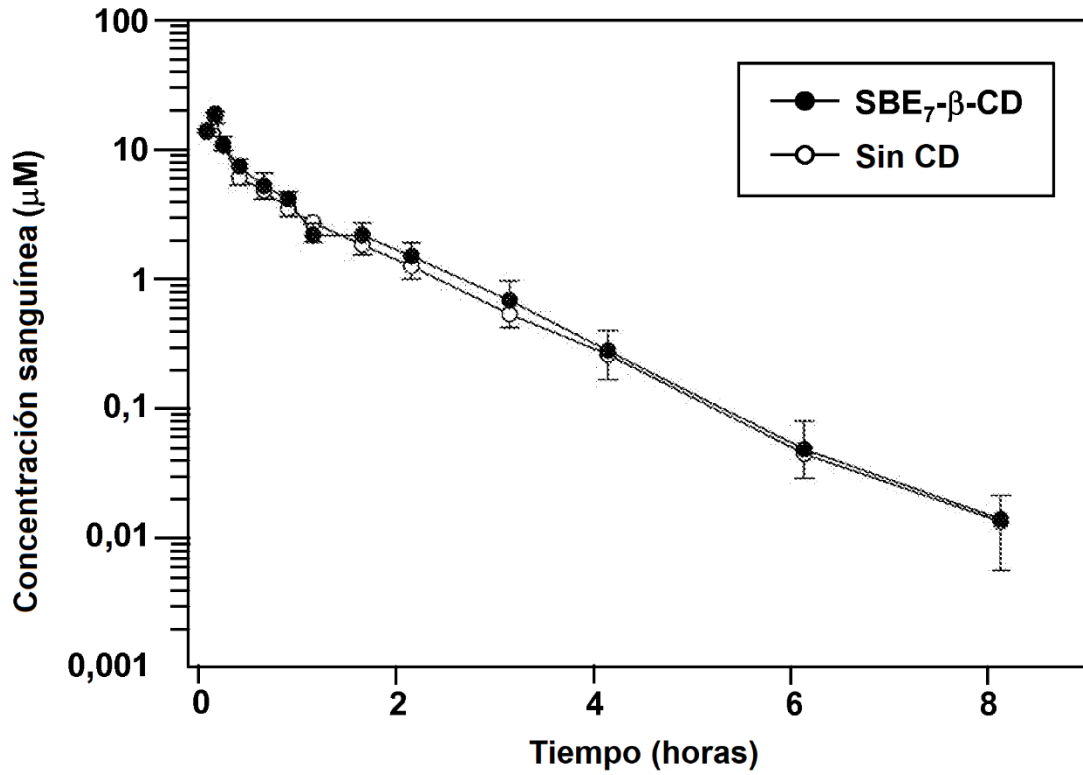


FIG. 5B

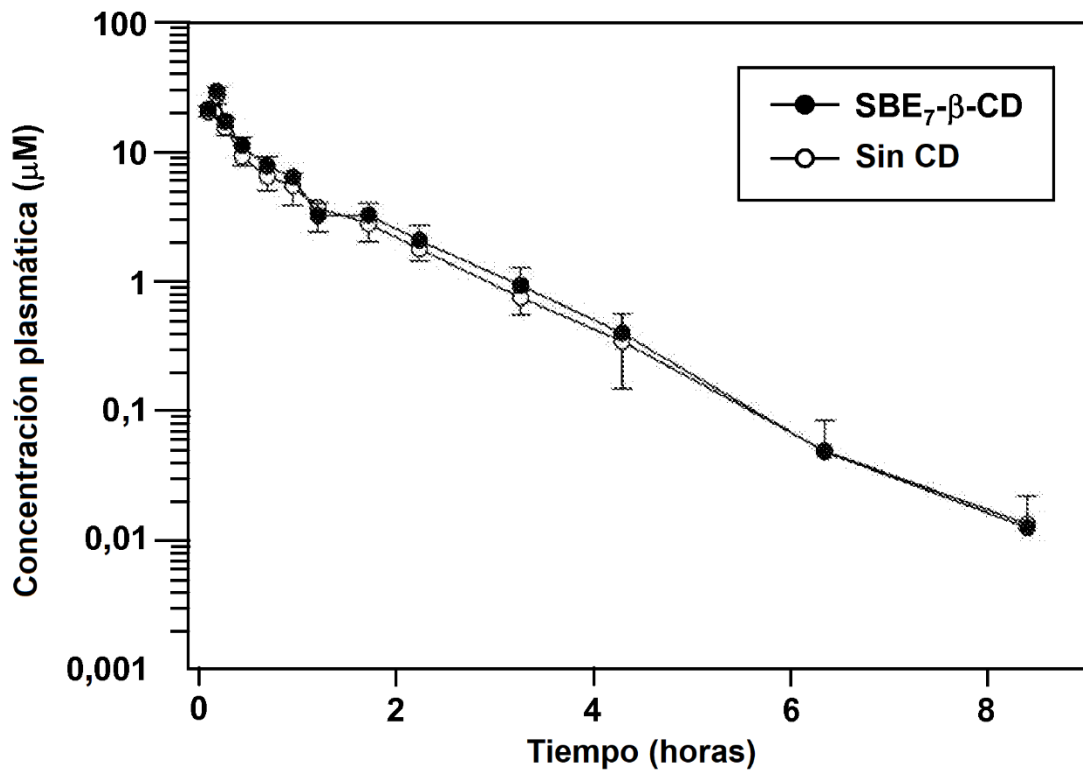




FIG. 6

