



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 880 482**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 35/14 (2015.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2017 PCT/US2017/012948**

⑯ Fecha y número de publicación internacional: **20.07.2017 WO17123593**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2017 E 17738834 (5)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 3402480**

⑮ Título: **Composiciones y métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona**

⑯ Prioridad:

11.01.2016 US 201662277236 P

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.11.2021

⑮ Titular/es:

**EPICENTRX, INC. (100.0%)
11099 North Torrey Pines Road, Suite 160
La Jolla, California 92037, US**

⑯ Inventor/es:

**ORONSKY, BRYAN, T.;
SCICINSKI, JAN y
CAROEN, SCOTT**

⑯ Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 880 482 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 y métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona

5 Campo de la invención

La invención proporciona composiciones y métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona (ABDNAZ), incluidas formulaciones que contienen sangre completa autóloga y ABDNAZ que se pueden administrar rápidamente a un paciente mediante infusión intravenosa sin dolor significativo en el 10 lugar de la infusión.

Antecedentes

15 El cáncer es un problema de salud significativo a pesar de los muchos avances realizados para detectar y tratar esta enfermedad. Los principales tipos de cáncer que afectan a un número considerable de pacientes incluyen cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer de pulmón. El cáncer de próstata es la forma más común de cáncer entre los hombres, con una incidencia estimada del 30 % en los hombres mayores de 50 años. Además, la evidencia clínica indica que el cáncer de próstata humano tiene la propensión a hacer metástasis en los huesos, y la enfermedad parece progresar inevitablemente desde un estado dependiente de andrógenos a un estado refractario a los 20 andrógenos, lo que lleva a una mayor mortalidad de los pacientes. El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en las mujeres. Su riesgo acumulativo es relativamente alto; Ciertos informes indican que se espera que aproximadamente una de cada ocho mujeres desarrolle algún tipo de cáncer de mama a los 85 años en los Estados Unidos. Asimismo, el cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte relacionada con el 25 cáncer, y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) representa aproximadamente el 80 % de estos casos.

30 Las opciones de tratamiento para los pacientes con cáncer a menudo incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o una combinación de las mismas. El compuesto ABDNAZ descrito en, por ejemplo, patentes de EE. UU. Núms. 7,507,842; 8,299,053; y 8,927,527 se ha estudiado en múltiples ensayos clínicos para su uso en el tratamiento del cáncer. ABDNAZ se formula típicamente como una mezcla con agua, dimetilacetamida y un poli (etilenglicol) para infusión intravenosa al paciente que padece cáncer. En los ensayos clínicos, los pacientes que 35 recibieron la mezcla de ABDNAZ antes mencionada mediante infusión intravenosa se han quejado de dolor significativo en el lugar de la infusión debido a la mezcla de ABDNAZ. El dolor significativo en el lugar de la infusión debido a la mezcla de ABDNAZ ha requerido que el personal médico reduzca la velocidad a la que se administra la mezcla de ABDNAZ al paciente, lo que a veces requiere tiempos de infusión de hasta ocho horas. Los tiempos de infusión prolongados y la velocidad de administración lenta han limitado, en algunos casos, la cantidad de ABDNAZ que se puede administrar a un paciente cuando se usa ABDNAZ en combinación con la radioterapia que se realiza el mismo día de la administración de ABDNAZ

40 También se hace referencia a:

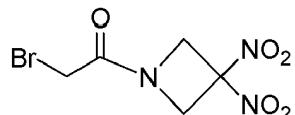
- Los documentos No. 2014/308260 A1 (ORONSKY BRYAN T [US] Y OTROS) 16 de octubre de 2014;
- SCICINSKI Y OTROS: " Preclinical Evaluation of the Metabolism and Disposition of RRx-001, a Novel 45 Investigative Anticancer Agent", DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 40, no. 9, 14 de junio de 2012 (2012-06-14), páginas 1810-1816, DOI: 10.1124/dmd.112.046755

50 La presente invención proporciona una nueva formulación que contiene ABDNAZ que se puede administrar rápidamente al paciente sin causar ningún dolor significativo en el lugar de la infusión y tiene otras ventajas, como se describe a continuación en la presente descripción.

Resumen

55 La invención proporciona composiciones y métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona (ABDNAZ), incluidas formulaciones que contienen sangre completa autóloga y ABDNAZ que se pueden administrar rápidamente a un paciente mediante infusión intravenosa. Las composiciones y métodos proporcionan además la ventaja de que la administración rápida de la formulación no produce ningún dolor significativo en el lugar de la infusión intravenosa debido a la administración. El compuesto ABDNAZ tiene la siguiente estructura química:

60



Las formulaciones de ABDNAZ contienen sangre completa (preferiblemente sangre completa autóloga), ABDNAZ y un anticoagulante. Las formulaciones y métodos son particularmente útiles para administrar ABDNAZ a un paciente que padece cáncer. Las formulaciones de ABDNAZ se pueden administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de, por ejemplo, al menos 5 mL/hora, 10 mL/hora, 30 mL/hora o velocidades superiores. La velocidad de administración rápida reduce el tiempo necesario para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de ABDNAZ para tratar el cáncer y tiene ventajas particulares cuando es necesario administrar al paciente grandes dosis de ABDNAZ durante el mismo día en que el paciente recibe la radioterapia. Los métodos se pueden caracterizar además de acuerdo con la magnitud del dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración de la formulación de ABDNAZ, en donde la magnitud de cualquier dolor experimentado por el paciente es pequeña. La invención que se ha descrito en general se explica con más detalle en los aspectos y modalidades a continuación y en la descripción detallada.

Un aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer para tratar el cáncer. El método comprende administrar por vía intravenosa al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de ABDNAZ descrita en la presente descripción (tal como una formulación que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante) para tratar el cáncer. La formulación de ABDNAZ se puede administrar a una velocidad de, por ejemplo, al menos 5 mL/hora o al menos 10 mL/hora. El método proporciona la ventaja de poder administrar rápidamente ABDNAZ sin causar dolor indebido en el lugar de la administración de la formulación de ABDNAZ, y dicho dolor puede caracterizarse de acuerdo, por ejemplo, con la característica de que dicho dolor no es mayor que el grado 1 de dolor.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente, en donde el método comprende administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de, por ejemplo, al menos 10 mL/hora, una formulación de ABDNAZ descrita en la presente descripción (tal como una formulación que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante), en donde cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2. La formulación de ABDNAZ puede caracterizarse además de acuerdo con la concentración de ABDNAZ en la formulación, tal como cuando la formulación contiene ABDNAZ a una concentración de, por ejemplo, al menos 10 µg/mL, al menos 20 µg/mL, al menos 50 µg/mL, al menos 100 µg/mL, o al menos 150 µg/mL,

Otro aspecto de la invención proporciona una formulación intravenosa que contiene ABDNAZ para la administración intravenosa a un paciente, en donde la formulación comprende: (a) sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación; (b) un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación; (c) N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación; (d) ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación; (e) agua; y (f) un anticoagulante. Las formulaciones intravenosas son adecuadas para su uso en los métodos descritos en la presente descripción y proporcionan la ventaja de poder administrarse rápidamente al paciente mediante infusión intravenosa sin causar ningún dolor significativo en el lugar de administración.

Otro aspecto de la invención proporciona un kit para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer con el fin de tratar el cáncer. El kit comprende: (i) una formulación que comprende ABDNAZ, y (ii) instrucciones para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer con el fin de tratar el cáncer de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente descripción. Un beneficio del kit es que proporciona una formulación de ABDNAZ capaz de administrarse rápidamente al paciente mediante infusión intravenosa sin causar ningún dolor significativo en el lugar de administración.

Otro aspecto de la invención proporciona un kit para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente. El kit comprende: (i) una formulación que comprende ABDNAZ, y (ii) instrucciones para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente descripción.

55 Descripción detallada

La invención proporciona composiciones y métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona (ABDNAZ), incluidas formulaciones que contienen sangre completa autóloga y ABDNAZ que se pueden administrar rápidamente a un paciente mediante infusión intravenosa. Las composiciones y métodos proporcionan además la ventaja de que la administración rápida de la formulación no produce ningún dolor significativo en el lugar de la infusión intravenosa debido a la administración.

Las formulaciones de ABDNAZ contienen sangre completa (preferiblemente sangre completa autóloga), ABDNAZ y un anticoagulante. Las formulaciones y métodos son particularmente útiles para administrar ABDNAZ a un paciente que padece cáncer. Las formulaciones de ABDNAZ se pueden administrar por vía intravenosa al paciente a una

velocidad de, por ejemplo, al menos 5 mL/hora, 10 mL/hora, 30 mL/hora o una velocidad mayor. La velocidad de administración rápida reduce el tiempo necesario para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de ABDNAZ para tratar el cáncer y tiene ventajas particulares cuando es necesario administrar al paciente grandes dosis de ABDNAZ durante el mismo día en que el paciente recibe la radioterapia. Los métodos se pueden caracterizar además de acuerdo con la magnitud del dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración de la formulación de ABDNAZ, en donde la magnitud de cualquier dolor experimentado por el paciente es pequeña. Varios aspectos de la invención se exponen a continuación en secciones; sin embargo, los aspectos de la invención descritos en una sección particular no se deben limitar a ninguna sección en particular.

10 **I. MÉTODOS TERAPÉUTICOS**

La invención proporciona métodos para la administración intravenosa de 2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona (ABDNAZ). Los métodos permiten una administración más rápida de ABDNAZ a un paciente y evitan cualquier dolor sustancial en el lugar de administración debido a ABDNAZ. Varias características de los métodos se describen en las secciones siguientes. Las secciones están organizadas por conveniencia y la información en una sección no se limita a esa sección, sino que se puede aplicar a otras secciones.

Primer método

20 Un aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer para tratar el cáncer. El método comprende administrar por vía intravenosa al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación de ABDNAZ que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante, para tratar el cáncer. La sangre completa es preferiblemente sangre completa autóloga.

25 El método puede caracterizarse además de acuerdo con la velocidad a la que se administra al paciente por vía intravenosa la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 3 mL/hora. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 5 mL/hora. En determinadas modalidades, en donde la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 10 mL/hora.

30 Un beneficio del método anterior es que reduce sustancialmente la cantidad de dolor experimentado por el paciente en el lugar de administración de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el método se caracteriza por la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2. En determinadas otras modalidades, cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 1.

40 **Segundo método**

45 Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente. El método comprende administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 3 mL/hora una formulación de ABDNAZ que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante, en donde cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 5 mL/hora.

Tercer método

55 Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente. El método comprende administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 10 mL/hora una formulación de ABDNAZ que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante, en donde cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2.

60 Un beneficio del método anterior es que reduce sustancialmente la cantidad de dolor experimentado por el paciente en el lugar de administración de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el método se caracteriza por la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 1.

En determinadas modalidades, el paciente padece cáncer.

Cuarto método

5 Otro aspecto de la invención proporciona un método para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente. El método comprende administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 3 mL/hora una formulación de ABDNAZ que comprende ABDNAZ, un anticoagulante y un producto sanguíneo seleccionado del grupo que consiste en una célula de eritrocitos, plasma sanguíneo y sangre completa. El método puede 10 caracterizarse además de acuerdo con la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 5 mL/hora, o al menos 10 mL/hora. En 15 determinadas modalidades, el producto sanguíneo es una célula de eritrocitos. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ comprende una población de células de eritrocitos, tal como donde la formulación de ABDNAZ comprende células de eritrocitos en una cantidad de al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 8 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 % o 45 % en volumen de la formulación de ABDNAZ.

Características ilustrativas del primero, segundo, Tercero y cuarto métodos

20 Los métodos anteriores pueden caracterizarse además por características adicionales, tales como la velocidad de infusión de la formulación de ABDNAZ, la concentración de ABDNAZ en la formulación de ABDNAZ, la identidad de los componentes en la formulación de ABDNAZ, la cantidad de sangre total en la formulación de ABDNAZ, el volumen de formulación de ABDNAZ administrada al paciente y otras características que se describen con más 25 detalle a continuación.

Velocidad de infusión de la formulación de ABDNAZ

30 El método puede caracterizarse además de acuerdo con la velocidad a la que se administra al paciente la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 30 mL/hora. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 60 mL/hora. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 90 mL/hora. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ se administra por vía 35 intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 120 mL/hora. En otras modalidades más, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 150 mL/hora, 180 mL/hora, 210 mL/hora, 240 mL/hora, 270 mL/hora, 300 mL/hora, 330 mL/hora o 360 mL/hora. En otras modalidades más, la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad en el intervalo de aproximadamente 100 mL/hora a aproximadamente 150 mL/hora, de aproximadamente 150 mL/hora a 40 aproximadamente 200 mL/hora, de aproximadamente 180 mL/hora a aproximadamente 220 mL/hora, de aproximadamente 200 mL/hora a aproximadamente 250 mL/hora, de aproximadamente 250 mL/hora a aproximadamente 300 mL/hora, de aproximadamente 275 mL/hora a aproximadamente 325 mL/hora, o de aproximadamente 300 mL/hora a aproximadamente 350 mL/hora.

45 **Concentración de ABDNAZ en la formulación de ABDNAZ**

50 El método puede caracterizarse además de acuerdo con la concentración de ABDNAZ en la formulación de ABNDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 20 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 50 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 100 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 150 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a 55 aproximadamente 1 mg/mL.

60 En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 0,5 mg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ en una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 250 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ en una concentración en el intervalo de aproximadamente 20 µg/mL a aproximadamente 200 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ en una concentración en el intervalo de aproximadamente 200 µg/mL a aproximadamente 750 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ en una concentración en el intervalo de aproximadamente 200 µg/mL a 65 aproximadamente 400 µg/mL, aproximadamente 400 µg/mL a aproximadamente 600 µg/mL, aproximadamente 500 µg/mL a aproximadamente 700 µg/mL, o aproximadamente 600 µg/mL a aproximadamente 700 µg/mL,

Formulaciones de ABDNAZ más específicas ilustrativas

Las formulaciones de ABDNAZ más específicas ilustrativas que pueden usarse en los métodos incluyen, por ejemplo, formulaciones que contienen sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante y opcionalmente uno o más de agua, un polietilenglicol y N,N-dimetilacetamida. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste esencialmente en sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste de sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante y opcionalmente uno o más de agua, un polietilenglicol y N,N-dimetilacetamida. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste en sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante y opcionalmente uno o más de agua, un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 600 g/mol, y N,N-dimetilacetamida. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste en sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante, agua, un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 600 g/mol, y N,N-dimetilacetamida. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste en sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante y opcionalmente uno o más de agua, un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 400 g/mol y N,N-dimetilacetamida. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ consiste en sangre completa, ABDNAZ, un anticoagulante, agua, un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 400 g/mol y N,N-dimetilacetamida.

20 Anticoagulante

El método puede caracterizarse además de acuerdo con la identidad y/o la cantidad del anticoagulante. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el anticoagulante comprende uno o más de heparina y una sal de citrato. En determinadas modalidades, el anticoagulante es una solución que comprende una sal de citrato de metal alcalino, dextrosa y agua. En determinadas modalidades, el anticoagulante está presente en la formulación de ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 15 % p/p. En determinadas modalidades, el anticoagulante está presente en la formulación de ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p. En determinadas modalidades, el anticoagulante está presente en la formulación de ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 8 % p/p.

Cantidad de sangre total en la formulación de ABDNAZ

El método puede caracterizarse además de acuerdo con la cantidad de sangre total en la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 30 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 40 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 50 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 60 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 75 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 90 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye de aproximadamente el 60 % p/p a aproximadamente el 99 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye de aproximadamente el 70 % p/p a aproximadamente el 95 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye de aproximadamente el 75 % p/p a aproximadamente el 90 % p/p de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, hay de aproximadamente 5 mL a aproximadamente 10 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 15 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 9 mL a aproximadamente 11 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 20 mL de sangre total en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 20 mL a aproximadamente 30 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 30 mL a aproximadamente 50 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, de aproximadamente 50 mL a aproximadamente 70 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, o de aproximadamente 70 mL a aproximadamente 90 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, hay de aproximadamente 90 mL a aproximadamente 110 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, hay de aproximadamente 95 mL a aproximadamente 105 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, hay aproximadamente 100 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ.

60 Volumen de formulación de ABDNAZ administrado al paciente

El método puede caracterizarse además de acuerdo con el volumen de formulación de ABDNAZ administrado al paciente. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 200 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 15 mL, de aproximadamente 15 mL a aproximadamente 20 mL, de aproximadamente 20 mL a aproximadamente 30 mL o de aproximadamente 30 mL a aproximadamente 50 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ

tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 50 mL a aproximadamente 200 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 75 mL a aproximadamente 150 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 90 mL a aproximadamente 140 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 100 mL a aproximadamente 140 mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 100 mL a aproximadamente 120 mL.

Línea de tiempo para la administración de la formulación de ABDNAZ

El método puede caracterizarse además de acuerdo con la línea de tiempo para la administración de la formulación de ABDNAZ al paciente. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ comienza aproximadamente 1 hora después de la formación de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ comienza aproximadamente 30 minutos después de la formación de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ comienza aproximadamente 20 minutos después de la formación de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ se completa en aproximadamente 6 horas después de la formación de la formulación de ABDNAZ. En determinadas modalidades, la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ se completa en aproximadamente 4 horas después de la formación de la formulación de ABDNAZ.

Obtención de sangre completa para la formulación de ABDNAZ

Opcionalmente, el método puede comprender además obtener una alícuota de sangre completa del paciente y luego usar dicha alícuota para preparar la formulación de ABDNAZ para su administración al paciente.

Ubicación de la administración intravenosa

El método puede caracterizarse además de acuerdo con la ubicación de la administración intravenosa al paciente. En determinadas modalidades, la administración intravenosa es una administración intravenosa central. En determinadas modalidades, la administración intravenosa es una administración intravenosa periférica.

Dosis de ABDNAZ administrada

Se proporcionan cantidades de dosificación ilustrativas de ABDNAZ de acuerdo con el número de miligramos de ABDNAZ a administrar al paciente basado en al área de superficie del paciente medida en m^2 . En determinadas modalidades, la dosis de ABDNAZ administrada al paciente es de aproximadamente 1 mg/m^2 a aproximadamente 2 mg/m^2 , de aproximadamente 2 mg/m^2 a aproximadamente 4 mg/m^2 , de aproximadamente 4 mg/m^2 a aproximadamente 6 mg/m^2 , de aproximadamente 6 mg/m^2 a aproximadamente 8 mg/m^2 , de aproximadamente 8 mg/m^2 a aproximadamente 10 mg/m^2 , de aproximadamente 10 mg/m^2 a aproximadamente 12 mg/m^2 , de aproximadamente 12 mg/m^2 a aproximadamente 14 mg/m^2 , de aproximadamente 14 mg/m^2 a aproximadamente 16 mg/m^2 , de aproximadamente 16 mg/m^2 a aproximadamente 18 mg/m^2 , de aproximadamente 18 mg/m^2 a aproximadamente 20 mg/m^2 , de aproximadamente 20 mg/m^2 a aproximadamente 25 mg/m^2 , de aproximadamente 25 mg/m^2 a aproximadamente 30 mg/m^2 , de aproximadamente 30 mg/m^2 a aproximadamente 35 mg/m^2 , de aproximadamente 35 mg/m^2 a aproximadamente 40 mg/m^2 , de aproximadamente 40 mg/m^2 a aproximadamente 45 mg/m^2 , de aproximadamente 45 mg/m^2 a aproximadamente 50 mg/m^2 , de aproximadamente 50 mg/m^2 a aproximadamente 60 mg/m^2 , o de aproximadamente 60 mg/m^2 a aproximadamente 75 mg/m^2 .

La dosis de ABDNAZ administrada al paciente puede caracterizarse además de acuerdo con la cantidad de ABDNAZ y el modo de administración, tal como la infusión intravenosa. Por consiguiente, en determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/m^2 a aproximadamente 90 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/m^2 a aproximadamente 10 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/m^2 a aproximadamente 2,5 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 2,5 mg/m^2 a aproximadamente 5 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 5 mg/m^2 a aproximadamente 10 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 5 mg/m^2 a aproximadamente 7 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 8 mg/m^2 a aproximadamente 9 mg/m^2 . En determinadas modalidades, cada dosis de la

formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 1 mg/m² a aproximadamente 1,5 mg/m², de aproximadamente 1,5 mg/m² a aproximadamente 2 mg/m², de aproximadamente 2 mg/m² a aproximadamente 2,5 mg/m², de aproximadamente 2,5 mg/m² a aproximadamente 3 mg/m², de aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 3,5 mg/m², de aproximadamente 3,5 mg/m² a aproximadamente 4 mg/m², de aproximadamente 4 mg/m² a aproximadamente 4,5 mg/m², de aproximadamente 4,5 mg/m² a aproximadamente 5 mg/m², de aproximadamente 5 mg/m² a aproximadamente 5,5 mg/m², de aproximadamente 5,5 mg/m² a aproximadamente 6 mg/m², de aproximadamente 6 mg/m² a aproximadamente 6,5 mg/m², de aproximadamente 6,5 mg/m² a aproximadamente 7 mg/m², de aproximadamente 7 mg/m² a aproximadamente 7,5 mg/m², de aproximadamente 7,5 mg/m² a aproximadamente 8 mg/m², de aproximadamente 8 mg/m² a aproximadamente 8,5 mg/m², de aproximadamente 8,5 mg/m² a aproximadamente 9 mg/m², de aproximadamente 9 mg/m² a aproximadamente 9,5 mg/m², de aproximadamente 9,5 mg/m² a aproximadamente 10 mg/m², de aproximadamente 10 mg/m² a aproximadamente 12 mg/m², de aproximadamente 12 mg/m² a aproximadamente 14 mg/m², de aproximadamente 14 mg/m² a aproximadamente 16 mg/m², de aproximadamente 16 mg/m² a aproximadamente 18 mg/m², de aproximadamente 18 mg/m² a aproximadamente 20 mg/m², de aproximadamente 20 mg/m² a aproximadamente 25 mg/m², de aproximadamente 25 mg/m² a aproximadamente 30 mg/m², de aproximadamente 30 mg/m² a aproximadamente 35 mg/m², de aproximadamente 35 mg/m² a aproximadamente 40 mg/m², de aproximadamente 40 mg/m² a aproximadamente 45 mg/m², o de aproximadamente 45 mg/m² a aproximadamente 50 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 3 mg/m² a aproximadamente 8 mg/m².

En modalidades más específicas, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad de aproximadamente 1,25 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad de aproximadamente 5 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad de aproximadamente 8,4 mg/m². En determinadas modalidades, cada dosis de la formulación que comprende ABDNAZ se administra al paciente mediante infusión intravenosa que proporciona ABDNAZ en una cantidad de aproximadamente 1 mg/m², aproximadamente 1,5 mg/m², aproximadamente 2 mg/m², aproximadamente 2,5 mg/m², aproximadamente 3 mg/m², aproximadamente 3,5 mg/m², aproximadamente 4 mg/m², aproximadamente 4,5 mg/m², aproximadamente 5 mg/m², aproximadamente 5,5 mg/m², aproximadamente 6 mg/m², aproximadamente 6,5 mg/m², aproximadamente 7 mg/m², aproximadamente 7,5 mg/m², aproximadamente 8 mg/m², aproximadamente 8,5 mg/m², aproximadamente 9 mg/m², aproximadamente 9,5 mg/m², aproximadamente 10 mg/m², aproximadamente 12 mg/m², aproximadamente 14 mg/m², aproximadamente 16 mg/m², aproximadamente 18 mg/m², aproximadamente 20 mg/m², aproximadamente 25 mg/m², aproximadamente 30 mg/m², aproximadamente 35 mg/m², aproximadamente 40 mg/m², aproximadamente 45 mg/m² o aproximadamente 50 mg/m².

Alcance del dolor en el lugar de la administración intravenosa

El método puede caracterizarse además de acuerdo con la extensión de cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2. En determinadas otras modalidades, cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 1. La escala de grado para evaluar el dolor es reconocida por la técnica y varía de 0 a 5, donde cero es sin dolor y cinco con dolor intenso. En la siguiente tabla se proporciona una descripción general de los grados de dolor.

Grado de dolor	Descripción general
0	Sin dolor
1	Dolor apenas perceptible
2	Dolor leve
3	Dolor moderado
4	Muy doloroso
5	Dolor intenso que es muy difícil de soportar durante más de 5 minutos.

15 Tipo de cáncer

Cuando la formulación de ABDNAZ se administra a un paciente que padece cáncer para tratar el cáncer, el método puede caracterizarse además de acuerdo con el tipo de cáncer a tratar. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de testículo o cáncer de útero. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de cerebro. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal. En determinadas modalidades, el cáncer es colangiocarcinoma o cáncer de pulmón.

En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. En determinadas modalidades, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En determinadas modalidades, el cáncer es una leucemia o un linfoma. En determinadas modalidades, el cáncer es un linfoma de células B o un linfoma no Hodgkin.

Los cánceres ilustrativos adicionales para el tratamiento incluyen, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de testículo y cáncer de útero. En otras modalidades, el cáncer es un tumor vascularizado, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, melanoma, glioma, neuroblastoma, sarcoma (por ejemplo, un angiosarcoma o condrosarcoma), cáncer de laringe, cáncer de parótida, cáncer de vías biliares, cáncer de tiroides, melanoma lentiginoso acral, queratosis actínica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adenoide quístico, adenomas, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso, cáncer del canal anal, cáncer anal, cáncer anorrectal, tumor astrocítico, carcinoma de la glándula de Bartholino, carcinoma de células basales, cáncer biliar, cáncer de hueso, cáncer de médula ósea, cáncer bronquial, carcinoma de glándula bronquial, carcinoide, colangiocarcinoma, condrosarcoma, papiloma/carcinoma del plexo corioide, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, carcinoma de células claras, cáncer de tejido conectivo, cistadenoma, cáncer del sistema digestivo, cáncer de duodeno, cáncer del sistema endocrino, tumor de seno endodérmico, hiperplasia endometrial, sarcoma del estroma endometrial, adenocarcinoma de endometrio, cáncer de células endoteliales, cáncer epidermario, cáncer de células epiteliales, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo y órbita, cáncer genital femenino, hiperplasia nodular focal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de antro gástrico, cáncer de fondo gástrico, gastrinoma, glioblastoma, glucagonoma, cáncer de corazón, hemangioblastomas, hemangiendotelioma, hemangiomas, adenoma hepático, adenomatosis hepática, cáncer hepatobiliar, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de íleon, insulinoma, neoplasia intraepitelial, neoplasia de células escamosas interepiteliales, cáncer del conducto biliar intrahepático, carcinoma de células escamosas invasivas, cáncer de yeyuno, cáncer de articulaciones, sarcoma de Kaposi, cáncer de pelvis, carcinoma de células grandes, cáncer de intestino grueso, leiomirosarcoma, melanoma lentigo maligno, linfoma, cáncer genital masculino, melanoma maligno, tumores mesoteliales malignos, meduloblastoma, medulóepiteloma, cáncer de meninges, cáncer mesotelial, carcinoma metastásico, cáncer de boca, carcinoma mucoepidemioide, mieloma múltiple, cáncer de músculos, cáncer de vía nasal, cáncer del sistema nervioso, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, cáncer de piel no epitelial, linfoma no Hodgkin, carcinoma de células de avena, cáncer oligodendroglial, cáncer de cavidad oral, osteosarcoma, adenocarcinoma seroso papilar, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumores de hipófisis, plasmocitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, cáncer de recto, carcinoma de células renales, cáncer del sistema respiratorio, retinoblastoma, rhabdiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, cáncer de senos, cáncer de piel, carcinoma de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, cáncer de músculo liso, cáncer de tejido blando, tumor secretor de somatostatina, cáncer de columna, carcinoma de células escamosas, cáncer de músculo estriado, cáncer submesotelial, melanoma de extensión superficial, leucemia de células T, cáncer de lengua, carcinoma indiferenciado, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del sistema urinario, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, melanoma uveal, cáncer de vagina, carcinoma verrugoso, VIPoma, cáncer de vulva, carcinoma bien diferenciado o tumor de Wilms.

Caracterización de los efectos anticancerígenos

Cuando la formulación de ABDNAZ se administra a un paciente con cáncer para tratar el cáncer, el método terapéutico puede caracterizarse además de acuerdo con el efecto anticanceroso del tratamiento, tal como (i) una reducción en el tamaño de al menos un tumor en el paciente, y/o (ii) reducción del número de tumores en el paciente.

Por consiguiente, en determinadas modalidades, el método terapéutico se caracteriza por una reducción de al menos un 20 % en el tamaño de al menos un tumor en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay al menos una reducción del 35 % en el tamaño de al menos un tumor en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay al menos una reducción del 50 % en el tamaño de al menos un tumor en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay al menos una reducción del 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en el tamaño de al menos un tumor en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay aproximadamente un 5 %-50 %, 10 %-50 %, 20 %-50 %, 5 %-75 %, 10 %-75 %, 20 %-75 % o 50 %-90 % de reducción del tamaño de al menos un tumor en el paciente.

Cuando el cáncer a tratar es una metástasis cerebral, el método puede caracterizarse además de acuerdo con la reducción en el número y/o tamaño de las metástasis cerebrales. En determinadas modalidades, hay al menos una reducción del 20 % en el número de metástasis cerebrales en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay al menos una reducción del 35 % en el número de metástasis cerebrales en el paciente. En otras modalidades más, hay al menos una reducción del 50 % en el número de metástasis cerebrales en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay al menos una reducción del 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en el número de metástasis cerebrales en el paciente. En determinadas otras modalidades, hay aproximadamente un 5 %-50 %, 10 %-50 %, 20 %-50 %, 5 %-75 %, 10 %-75 %, 20 %-75 % o 50 %-90 % de reducción del número de metástasis cerebrales en el paciente.

Pacientes para tratamiento

El método terapéutico se puede caracterizar además de acuerdo con el paciente a tratar. En determinadas modalidades, el paciente es un ser humano adulto. En determinadas otras modalidades, el paciente es un ser humano pediátrico.

En determinadas modalidades, el paciente no padece anemia ni tiene un volumen sanguíneo reducido. En determinadas modalidades el paciente tiene al menos el 95 % de la cantidad de su volumen sanguíneo diario promedio.

Forma de ABDNAZ

En determinadas modalidades, al paciente se le puede administrar una sal farmacéuticamente aceptable de ABDNAZ.

III. FORMULACIONES DE ABDNAZ ILUSTRATIVAS MÁS ESPECÍFICAS

Una formulación ilustrativa más específica es una formulación intravenosa que contiene ABDNAZ para la administración intravenosa a un paciente, que comprende:

a sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación;

b un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación;

c N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación;

d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;

e agua; y

f un anticoagulante.

Otra formulación ilustrativa más específica es una formulación que consiste esencialmente en:

a sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación;

b un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación;

- c N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación;
- 5 d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;
- e agua; y
- f un anticoagulante.
- 10 Otra formulación ilustrativa más específica es una formulación que consiste de:
- a sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación;
- 15 b un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación;
- c N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación;
- 20 d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;
- e agua; y
- f un anticoagulante.
- 25 Otra formulación ilustrativa más específica es una formulación intravenosa que contiene ABDNAZ para la administración intravenosa a un paciente, que comprende:
- 30 a un producto sanguíneo (por ejemplo, una célula de eritrocitos, plasma sanguíneo o sangre completa) en una cantidad de al menos 30 % v/v de la formulación;
- b opcionalmente, un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación;
- 35 c opcionalmente N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación;
- d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;
- 40 e opcionalmente agua; y
- f opcionalmente un anticoagulante.
- 45 Otra formulación ilustrativa más específica es una formulación intravenosa que contiene ABDNAZ para la administración intravenosa a un paciente, que comprende:
- a sangre completa en una cantidad de al menos 30 % v/v de la formulación;
- 50 b un polietilenglicol (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación);
- c N,N-dimetilacetamida (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación);
- 55 d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;
- e agua; y
- f un anticoagulante.
- 60 Otra formulación ilustrativa más específica es una formulación que consiste esencialmente en:
- a sangre completa en una cantidad de al menos 30 % v/v de la formulación;
- 65 b un polietilenglicol (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 30 µL/mL en la formulación);

c N,N-dimetilacetamida (por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 15 µL/mL en la formulación);

d ABDNAZ a una concentración de al menos 10 µg/mL en la formulación;

5

e agua; y

f un anticoagulante.

10 **Características ilustrativas de la formulación intravenosa**

La formulación intravenosa se puede caracterizar de acuerdo con, por ejemplo, la identidad de un polietilenglicol, anticoagulante, concentración de ABDNAZ, cantidad de sangre completa y otras características descritas a continuación en la presente descripción.

15

Polietilenglicol

La formulación puede caracterizarse además de acuerdo con la identidad de un polietilenglicol en la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el polietilenglicol es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 600 g/mol. En determinadas modalidades, el polietilenglicol es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 400 g/mol.

20

En determinadas modalidades, el polietilenglicol está presente en una concentración de aproximadamente 0,4 µL/mL a aproximadamente 4 µL/mL en la formulación. En determinadas modalidades, la N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 µL/mL a aproximadamente 2 µL/mL en la formulación.

25 **Anticoagulante**

30

La formulación puede caracterizarse además de acuerdo con la identidad de un anticoagulante en la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, el anticoagulante comprende uno o más de heparina y una sal de citrato. En determinadas modalidades, el anticoagulante es una solución que comprende una sal de citrato de metal alcalino, dextrosa y agua.

35

Concentración de ABDNAZ

La formulación puede caracterizarse además de acuerdo con la concentración de ABDNAZ en la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 20 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 50 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 100 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración de al menos 150 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 1 mg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 0,5 mg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 10 µg/mL a aproximadamente 250 µg/mL. En determinadas modalidades, la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ a una concentración en el intervalo de aproximadamente 20 µg/mL a aproximadamente 200 µg/mL.

50

Cantidad de sangre completa

La formulación se puede caracterizar además de acuerdo con la cantidad de sangre completa en la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 30 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 40 % p/p de la formulación.

55

En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 50 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 75 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye al menos el 90 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye desde aproximadamente el 60 % p/p hasta aproximadamente el 99 % p/p de la formulación.

60

En determinadas modalidades, la sangre completa constituye desde aproximadamente el 70 % p/p hasta aproximadamente el 95 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, la sangre completa constituye desde aproximadamente el 75 % p/p hasta aproximadamente el 90 % p/p de la formulación. En determinadas modalidades, hay de aproximadamente 90 mL a aproximadamente 110 mL de sangre completa en la formulación. En determinadas modalidades, hay de aproximadamente 95 mL a aproximadamente 105 mL de sangre completa en la formulación. En determinadas modalidades, hay aproximadamente 100 mL de sangre completa en la formulación.

65

Forma de dosis unitaria de la formulación intravenosa

La formulación se puede caracterizar además de acuerdo con el volumen de una dosis unitaria de la formulación de ABDNAZ. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 200 mL. En determinadas

5 modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 15 mL, de aproximadamente 15 mL a aproximadamente 20 mL, de aproximadamente 20 mL a aproximadamente 30 mL, de aproximadamente 30 mL a aproximadamente 40 mL, o de

10 aproximadamente 40 mL a aproximadamente 50 mL. En determinadas modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 50 mL a aproximadamente 200 mL.

15 En determinadas modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 75 mL a aproximadamente 150 mL. En determinadas modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 90 mL a

aproximadamente 140 mL. En determinadas modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 100 mL a aproximadamente 140 mL. En determinadas

15 modalidades, la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 100 mL a aproximadamente 120 mL.

Caracterización del efecto del dolor tras la administración intravenosa al paciente

20 La formulación puede caracterizarse además de acuerdo con el grado de dolor experimentado por el paciente tras la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ al paciente. Por consiguiente, en determinadas modalidades, la formulación se caracteriza por la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa debido a la administración intravenosa de la formulación al paciente a una velocidad en el intervalo de 10 mL/hora a 50 mL/hora no es mayor que el Grado 2. En determinadas

25 modalidades, en donde la formulación se caracteriza por la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa debido a la administración intravenosa de la formulación al paciente a una velocidad en el intervalo de 10 mL/hora a 50 mL/hora no es mayor que el grado 1.

30 La descripción anterior describe múltiples aspectos y modalidades de la invención. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones y permutaciones de los aspectos y modalidades.

IV. KITS PARA SU USO EN APLICACIONES MÉDICAS

35 Otro aspecto de la invención proporciona un kit para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer con el fin de tratar el cáncer. El kit comprende: (i) una formulación que comprende ABDNAZ, y (ii) instrucciones para la administración intravenosa de una formulación de ABDNAZ a un paciente que padece cáncer con el fin de tratar el cáncer de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente descripción.

40 Otro aspecto más de la invención proporciona un kit para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor experimentado por el paciente en el lugar de la inyección. El kit comprende: (i) una formulación que comprende ABDNAZ, e (ii) instrucciones para la administración intravenosa rápida de una formulación de ABDNAZ a un paciente mientras se minimiza el dolor en el lugar de la inyección experimentado por el paciente de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente descripción.

45 V. DEFINICIONES

Para facilitar la comprensión de la presente invención, se definen un número de términos y frases más abajo.

50 Los términos "un" y "una" como se usan en la presente descripción significan "uno o más" e incluyen el plural a menos que el contexto sea inapropiado.

Como se usa en la presente descripción, el término "paciente" se refiere a organismos que se van a tratar mediante los métodos de la presente invención. Dichos organismos son preferiblemente mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos y similares) y más preferiblemente humanos.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de la presente invención) suficiente para lograr resultados beneficiosos o deseados. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, y similares, o mejorar un síntoma de los mismos.

65 Como se usa en la presente descripción, los términos "aliviar" y "al aliviar" se refieren a reducir la gravedad de la afección, tal como reducir la gravedad en, por ejemplo, al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que produce la composición especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite), y varios tipos de agentes humectantes. Las 10 composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, ver por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, ácido o base) de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar un compuesto de esta invención o un metabolito activo o residuo del mismo. Como es conocido por los expertos en la técnica, las "sales" de los compuestos de la presente invención pueden derivarse de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como el oxálico, aunque 20 no son farmacéuticamente aceptables en sí mismos, pueden emplearse en la preparación de sales útiles como intermediarios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición al ácido farmacéuticamente aceptables.

25 Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en donde W es alquilo C₁₋₄ y similares.

30 Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, 35 clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención combinados con un catión adecuado tal como Na⁺, NH₄⁺ y NW₄⁺ (donde W es un grupo alquilo C₁₋₄) y similares.

40 Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

45 El término "aproximadamente" como se usa en la presente descripción cuando se refiere a un valor medible (por ejemplo, peso, tiempo y dosis) está destinado a abarcar variaciones, tales como ± 10 %, ± 5 %, ± 1 % o ± 0,1 del valor específico.

50 A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, o donde se describen procesos y métodos que tienen, incluyen, o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes que se mencionan, y que existen procesos y métodos de acuerdo con la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas del proceso que se mencionan.

55 Como cuestión general, las composiciones que especifican un porcentaje son por peso a menos que se especifique lo contrario. Además, si una variable no se acompaña de una definición, entonces la definición anterior de la variable controla.

Ejemplos

60 La invención que se describe generalmente ahora, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con el propósito de ilustrar determinados aspectos y modalidades de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

EJEMPLO 1: ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE UNA FORMULACIÓN DE ABDNAZ FORMADA POR LA COMBINACIÓN DE SANGRE ENTERA, ABDNAZ Y UN ANTICOAGULANTE

65 Como parte de un ensayo clínico, a doce pacientes humanos adultos se les administró por vía intravenosa una formulación de ABDNAZ formada por la combinación de sangre completa, ABDNAZ (4 mg), un anticoagulante y

5 determinados otros materiales como se describe con más detalle a continuación. La administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ se realizó a una velocidad de flujo inicial de 5 mL/minuto. El procedimiento permitió un aumento en la velocidad de flujo si el paciente lo toleraba. Ningún paciente informó haber experimentado dolor en el lugar de la inyección. A continuación se proporciona una descripción más detallada de los procedimientos y resultados experimentales.

Parte I - Procedimientos experimentales

10 Como parte de un ensayo clínico, a doce pacientes humanos adultos se les administró por vía intravenosa una formulación de ABDNAZ. La administración intravenosa fue la administración venosa central. La formulación de ABDNAZ se preparó de la siguiente manera:

15 (1) Aproximadamente 100 mL de la sangre del paciente extraídos y luego combinados con una alícuota de 11 mL de solución de ACD-A (que es una solución anticoagulante que contiene citrato de sodio, tal como la disponible comercialmente en Citra Labs) para producir la solución No. 1;

20 (2) La solución No. 1 se mezcló con 4 mL de una solución que contenía ABDNAZ (4 mg), polietilenglicol con un peso molecular promedio en número de 400 g/mol (6 % p/p), dimetilacetamida (3 % p/p) y agua para inyección, para producir la formulación de ABDNAZ.

25 La formulación de ABDNAZ se pasó a través de un filtro estéril y se administró por vía intravenosa al paciente a una velocidad de flujo inicial de 5 mL/minuto. La velocidad de flujo podría aumentarse si el paciente lo tolera. A una velocidad de infusión de 5 mL/minuto, la formulación de ABDNAZ que tiene un volumen de 115 mL se puede administrar por vía intravenosa en aproximadamente 23 minutos.

Parte II - Resultados

30 Ningún paciente informó haber experimentado dolor en el lugar de la inyección.

35 **EJEMPLO 2 - ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE UNA FORMULACIÓN DE ABDNAZ QUE CONTIENE ABDNAZ, PEG-400, DIMETILACETAMIDA Y AGUA**

40 Se administró por vía intravenosa una solución acuosa de ABDNAZ a veinticinco pacientes humanos como parte de un estudio clínico de fase I. La solución acuosa contenía ABDNAZ (2 mg/mL), polietilenglicol con un peso molecular promedio en número de 400 g/mol (6 % p/p), dimetilacetamida (3 % p/p) y agua para inyección. A los pacientes se les administró un volumen de la solución acuosa de ABDNAZ suficiente para administrar una dosis de ABDNAZ en la cantidad de 10 mg/m², 16,7 mg/m², 24,6 mg/m², 33 mg/m², 55 mg/m², o 83 mg/m². El 84 % de los pacientes experimentó dolor en el lugar de la inyección debido a la administración de la solución acuosa de ABDNAZ. El primer paciente en recibir la solución acuosa de ABDNAZ mediante administración intravenosa central durante un período de 20 minutos para administrar una dosis de 10 mg/m² de ABDNAZ experimentó dolor en el lugar de la infusión y una sensación de ardor nasofaríngeo de tal intensidad alta que el paciente se retiró voluntariamente del estudio. A partir de entonces, se usó la administración intravenosa periférica en la zona antecubital o del antebrazo y se usó un período de tiempo más prolongado para realizar la infusión (por ejemplo, que varía de 2 horas a 8 horas, mientras se administraba a una velocidad de 3,5 mL/hora que podía ajustarse hacia arriba o hacia abajo en incrementos de 0,5 mL/hora basado en la capacidad del paciente para tolerar la infusión). A continuación se proporciona una descripción más detallada de los procedimientos y resultados experimentales.

Parte I - Procedimientos experimentales

50 En este estudio de fase 1 de aumento de dosis de etiqueta abierta en humanos, se usó un diseño de aumento de dosis de 3+3 para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de ABDNAZ. Se inscribieron pacientes del Centro Oncológico Moores de la Universidad de California-San Diego, La Jolla, CA, EE. UU., y del Instituto de Investigación Sarah Cannon, Nashville, TN, EE. UU. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más con tumores sólidos avanzados confirmados histológicamente para los que no existía un tratamiento curativo estándar. Todos los pacientes tenían un estado de rendimiento del Grupo Cooperativo del Este de 2 o menos, una esperanza de vida estimada de al menos 12 semanas, y los parámetros de laboratorio adecuados (recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^6$ células por L, recuento de plaquetas $\geq 7,5 \times 10^6$ células por L, hemoglobina ≥ 90 g/L, bilirrubina total sérica $\leq 427,5$ μ mol/L, concentración de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa $\leq 2,5$ veces el límite superior normal [LSN; <5 veces el LSN para afectación hepática] y aclaramiento de creatinina > 50 mL por min]. Las terapias antineoplásicas anteriores debían haberse interrumpido al menos 6 semanas antes del inicio de la intervención, y los pacientes no podían mostrar efectos secundarios residuales de las terapias anteriores. Se requirió que los pacientes practicaran un método anticonceptivo efectivo mientras recibían ABDNAZ. Todos los pacientes tenían enfermedad evaluable. Los criterios de exclusión clave incluyeron hipoalbuminemia (albúmina <30 g/L), metástasis cerebrales activas (aunque los pacientes con metástasis cerebrales estables eran elegibles), embarazo o lactancia, cualquier otra enfermedad o trastorno psiquiátrico clínicamente significativo que pudiera afectar el

cumplimiento o las evaluaciones de los criterios de valoración, y uso concurrente de cualquier otro fármaco en investigación.

- 5 Las evaluaciones de detección se realizaron en el lugar clínico menos de 16 días antes del inicio del tratamiento e incluyeron un electrocardiograma, análisis de orina, evaluación de disnea de Borg modificada, oximetría de pulso y medición radiográfica del tumor. Se realizó un historial médico, examen físico, prueba de embarazo, estado funcional, hemograma completo, una química sérica completa y un análisis de orina dentro de los 16 días posteriores a la primera dosis.
- 10 El protocolo fue revisado y aprobado por las juntas de revisión de investigación del Centro del Cáncer Moores y el Instituto de Investigación Sarah Cannon. Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los principios establecidos por la Declaración de Helsinki. Los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para todos los aspectos clínicos y de investigación del estudio antes de la inscripción, que se realizó de acuerdo con las pautas nacionales e institucionales.
- 15 15 Se administró por vía intravenosa a los pacientes una solución acuosa de ABDNAZ. La solución acuosa contenía ABDNAZ (2 mg/mL), polietilenglicol con un peso molecular promedio en número de 400 g/mol (6 % p/p), dimetilacetamida (3 % p/p) y agua para inyección. A los pacientes se les administró un volumen de la solución acuosa de ABDNAZ suficiente para administrar una dosis de ABDNAZ en la cantidad de 10 mg/m², 16,7 mg/m², 24,6 mg/m², 33 mg/m², 55 mg/m², o 83 mg/m². A tres pacientes se les administró una dosis inicial de 10 mg/m² de ABDNAZ antes del aumento de la dosis (a 16,7 mg/m², 24,6 mg/m², 33 mg/m², 55 mg/m² y 83 mg/m²), con al menos tres pacientes por cohorte de dosis, lo que permite un período de observación de 2 semanas antes de aumentar la dosis. La duración de la infusión se ajustó a la tolerancia del paciente y varió entre las cohortes de dosis y los pacientes. Sin embargo, para el primer paciente de la cohorte de dosis de 10 mg/m², la solución acuosa de ABDNAZ se administró de forma centralizada durante 20 min, y el paciente experimentó dolor en el lugar de la infusión y sensación de ardor nasofaríngeo de tan alta intensidad que el paciente se retiró voluntariamente del estudio. A partir de entonces, se usó la administración intravenosa periférica en la zona antecubital o del antebrazo y se usó un período de tiempo más prolongado para realizar la infusión (por ejemplo, que varía de 2 horas a 8 horas, mientras se administraba a una velocidad de 3,5 mL/hora que podía ajustarse hacia arriba o hacia abajo en incrementos de 0,5 mL/hora basado en la capacidad del paciente para tolerar la infusión). La administración intravenosa periférica se toleró mejor; la mayoría de los pacientes mostraron una vasodilatación importante dependiente de la dosis en el antebrazo y un dolor transitorio de leve a moderado. Para algunos pacientes en la cohorte de dosis más alta (83 mg/m²), tuvimos que dividir la dosis total y la administración de ABDNAZ en un régimen de dos veces por semana. Tres pacientes de la cohorte de dosis más alta y un paciente de la penúltima cohorte de dosis (55 mg/m²) necesitaron una reducción de la dosis a 33 mg/m² debido al dolor localizado de la infusión.

Parte II - Resultados

- 40 40 El dolor en el lugar de la inyección, principalmente de grado 1 y grado 2, fue el evento adverso más común relacionado con el tratamiento, experimentado por 21 (84 %) pacientes. Otros eventos adversos comunes relacionados con ABDNAZ incluyeron inflamación o edema del brazo (ocho [32 %] pacientes) y endurecimiento de las venas (siete [28 %] pacientes). Las limitaciones de tiempo relacionadas con el tratamiento del dolor por infusión de ABDNAZ dieron como resultado una dosis máxima factible de 83 mg/m². Los eventos adversos relacionados con ABDNAZ observados durante el estudio se enumeran en la siguiente tabla.

45

Evento adverso	10 dosis de ABDNAZ (n = 6)			Dosis de ABDNAZ 16,7 mg/m ² (n = 3)			Dosis de ABDNAZ 24,6 mg/m ² Dosis 33 mg/m ² (n = 4)			Dosis de ABDNAZ 55 mg/m ² (n = 3)			Dosis de ABDNAZ 83 mg/m ² (n = 6)		
	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	Grado	
Dolor en el lugar de la infusión	1-2	3	1-2	3	1-2	3	1-2	3	1-2	3	1-2	3	1-2	3	
Inflamación o edema del brazo	4 (67 %)	0	3 (100 %)	0	1 (33 %)	0	3 (75 %)	1 (25 %)	3 (100 %)	0	6 (100 %)	0	6 (100 %)	0	
Endurecimiento de las venas	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25 %)	0	2 (67 %)	0	4 (67 %)	0	
Disnea o sibilancias	1 (17 %)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25 %)	0	1 (33 %)	0	5 (83 %)	0	
Hormigueo o ardor en la boca	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (67 %)	0	2 (67 %)	0	2 (33 %)	0	

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de ABDNAZ (2-bromo-1-(3,3-dinitroazetidin-1-il)etanona) para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente, el método comprende administrar por vía intravenosa al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación de ABDNAZ que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante, para tratar el cáncer.
2. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sangre completa es sangre completa autóloga y/o en donde la formulación de ABDNAZ se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 5 mL/hora.
3. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2.
4. Una formulación de ABDNAZ para su uso en un método para la administración intravenosa rápida a un paciente mientras se minimiza el dolor experimentado por el paciente en el lugar de la inyección, el método comprende administrar por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 10 mL/hora la formulación de ABDNAZ que comprende sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante, en donde cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ debido a la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ no es mayor que el Grado 2 y, opcionalmente, en donde el paciente padece cáncer.
5. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el cáncer es:
 - a) un tumor sólido,
 - b) cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de testículo o cáncer de útero,
 - c) cáncer de cerebro,
 - d) cáncer colorrectal,
 - e) colangiocarcinoma o cáncer de pulmón,
 - f) una leucemia o linfoma, o
 - g) un linfoma de células B o linfoma no Hodgkin.
6. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la formulación de ABDNAZ:
 - a) se administra por vía intravenosa al paciente a una velocidad de al menos 30 mL/hora,
 - b) contiene ABDNAZ en una concentración de al menos 10 µg/mL, o
 - c) consiste esencialmente en sangre completa, ABDNAZ y un anticoagulante.
7. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticoagulante:
 - a) comprende uno o más de heparina y una sal de citrato,
 - b) es una solución que comprende una sal de citrato de metal alcalino, dextrosa y agua, y/o
 - c) está presente en la formulación de ABDNAZ en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 15 % p/p.
8. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde
 - a) la sangre completa constituye al menos el 30 % p/p de la formulación de ABDNAZ,
 - b) hay aproximadamente 10 mL de sangre completa en la formulación de ABDNAZ, y/o
 - c) la formulación de ABDNAZ tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 20 mL,
 - d) la administración intravenosa de la formulación de ABDNAZ:
 - i) comienza dentro de aproximadamente 1 hora después de la formación de la formulación de ABDNAZ, o
 - ii) se completa en aproximadamente 6 horas después de la formación de la formulación de ABDNAZ.
9. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8,

5 a) que comprende además obtener una alícuota de sangre completa del paciente y luego usar dicha alícuota para preparar la formulación de ABDNAZ para su administración al paciente y opcionalmente, en donde la administración intravenosa es una administración intravenosa central o una administración intravenosa periférica, o

10 b) en donde el paciente:

- i) es un ser humano adulto,
- ii) es un ser humano pediátrico,
- iii) no padece anemia ni tiene un volumen sanguíneo reducido, o
- iv) tiene al menos el 95 % de la cantidad de su volumen sanguíneo diario promedio.

15 10. Una formulación intravenosa que contiene ABDNAZ para la administración intravenosa a un paciente, que comprende:

- 15 a) la sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación;
- b) un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 μ L/mL a aproximadamente 30 μ L/mL en la formulación;
- c) N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 μ L/mL a aproximadamente 15 μ L/mL en la formulación;
- 20 d) ABDNAZ a una concentración de al menos 10 μ g/mL en la formulación;
- e) agua; y
- f) un anticoagulante.

25 11. La formulación intravenosa de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

25 a) la formulación consiste esencialmente en:

- i) la sangre completa en una cantidad de al menos 60 % v/v de la formulación;
- ii) un polietilenglicol a una concentración de aproximadamente 0,4 μ L/mL a aproximadamente 30 μ L/mL en la formulación;
- 30 iii) N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 μ L/mL a aproximadamente 15 μ L/mL en la formulación;
- iv) ABDNAZ a una concentración de al menos 10 μ g/mL en la formulación;
- v) agua; y
- 35 vi) un anticoagulante; o

40 b) el polietilenglicol es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en número: en el intervalo de aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 600 g/mol.

45 12. La formulación intravenosa de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde el anticoagulante: comprende uno o más de heparina y una sal de citrato o es una solución que comprende una sal de citrato de metal alcalino, dextrosa y agua.

45 13. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la formulación intravenosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde la formulación de ABDNAZ contiene ABDNAZ en una concentración de:

- 50 a) al menos 20 μ g/mL o
- b) en el intervalo de aproximadamente 10 μ g/mL a aproximadamente 1 mg/mL.

55 14. La formulación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la formulación intravenosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en donde

55 a) la sangre completa constituye:

- i) al menos el 60 % p/p de la formulación, o
- ii) de aproximadamente el 60 % p/p a aproximadamente el 99 % p/p de la formulación; o

60 b) hay:

- i) de aproximadamente 90 mL a aproximadamente 110 mL de sangre completa en la formulación, o
- ii) de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 20 mL de sangre completa en la formulación; o

65 c) la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de: aproximadamente 50 mL a aproximadamente 200 mL.

65 15. La formulación intravenosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en donde:

- 5 a) la formulación está en la forma de una dosis unitaria que tiene un volumen en el intervalo de aproximadamente 10 mL a aproximadamente 30 mL, y/o
b) el polietilenglicol está presente en una concentración de aproximadamente 0,4 μ L/mL a aproximadamente 4 μ L/mL en la formulación, o
c) la N,N-dimetilacetamida a una concentración de aproximadamente 0,2 μ L/mL a aproximadamente 2 μ L/mL en la formulación; y/o
d) la formulación se **caracteriza por** la característica de que cualquier dolor experimentado por el paciente en el lugar de la administración intravenosa debido a la administración intravenosa de la formulación al paciente a una velocidad en el intervalo de 10 mL/hora a 50 mL/hora no es mayor que el Grado 2.
- 10