

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 982**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/69** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2020 PCT/JP2020/034086**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2021 WO21049520**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2020 E 20863900 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2025 EP 4029505**

54 Título: **Inyección con p-boronofenilalanina**

30 Prioridad:

**12.09.2019 JP 2019165979**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.06.2025**

73 Titular/es:

**STELLA PHARMA CORPORATION (100.00%)  
2-7, Kourabashi 3-chome, Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0043, JP**

72 Inventor/es:

**IGUCHI, YOSHIYA;  
KATAKUSE, YOSHIMITSU y  
NAKASHIMA, HIDEKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 3 024 982 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**

Inyección con p-boronofenilalanina

Antecedentes de la invención

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una solución inyectable que contiene p-boronofenilalanina.

Antecedentes

10 Recientemente, se ha prestado atención a la terapia de captura de neutrones de boro (BNCT) como método de tratamiento del cáncer que utiliza un radioisótopo. La terapia de captura de neutrones de boro es un método de tratamiento en el que se suministra un compuesto de boro que contiene el isótopo boro-10 (<sup>10</sup>B) a las células cancerosas y las células cancerosas se irradian con un neutrón de baja energía (por ejemplo, neutrones epidermales), de esta manera la células de cáncer se destruyen localmente mediante una reacción nuclear que se produce en ellas. En este método de tratamiento, dado que es importante que un compuesto de boro que contiene boro 10 se acumule selectivamente en las células del tejido canceroso para potenciar su efecto terapéutico, es necesario desarrollar compuestos de boro que sean absorbidos selectiva y certeramente por las células cancerosas.

15 Se han sintetizado compuestos que contienen boro, en los que se introducen átomos o grupos atómicos de boro en una estructura básica, como agente utilizado en la BNCT. Entre los ejemplos de agentes utilizados en la práctica clínica se incluyen la p-boronofenilalanina (BPA) y el mercaptoundecahidrododecaborato (BSH).

La p-boronofenilalanina presenta una solubilidad muy baja a pH fisiológico.

20 Para mejorar la solubilidad de la p-boronofenilalanina en agua, se ha intentado un método para producir un complejo de fructosa de p-boronofenilalanina (por ejemplo, Documento de Patente 1) y un método para añadir un monosacárido o un poliol a la p-boronofenilalanina en una solución alcalina (como una solución acuosa de hidróxido de sodio) y eliminar una sal inorgánica con una resina de intercambio iónico para su uso (por ejemplo, Documento de Patente 2).

Además, se ha propuesto otra técnica para mejorar la solubilidad de la p-boronofenilalanina (Documento de Patente 3).

25 Documentos de la técnica anterior

Documento de Patente 1: US 5,492,900

Documento de Patente 2: US 6,169,076

Documento de Patente 3: JP-B-5345771

Resumen de la invención

30 Sin embargo, la concentración de boro en sangre requerida para la administración de la terapia de captura de neutrones de boro es limitada. Por lo tanto, es necesario ajustar la concentración de boro en sangre dentro de un rango determinado y determinar estrictamente la velocidad de administración. Por otro lado, se desea establecer una prescripción equilibrada que no cause efectos adversos durante la administración y maximice el efecto en el sujeto.

35 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una solución inyectable que contenga p-boronofenilalanina, que presente una excelente estabilidad, garantice la seguridad de la infusión intravenosa por goteo y suponga una pequeña carga para el sujeto al que se administra.

40 Los presentes inventores han estudiado exhaustivamente para resolver los problemas mencionados y, como resultado, han descubierto que se puede preparar una preparación con un excelente efecto en un sujeto, mejorando la solubilidad de la p-boronofenilalanina en una solución inyectable, su estabilidad en un amplio rango de temperaturas y su seguridad, al controlar la relación de boro 10 de los átomos de boro en un compuesto, adicionalmente, contiene un alcohol de azúcar y un antioxidante, y ajustar el valor del pH y la relación de presión osmótica y esta manera, se completa la presente invención.

Es decir, la presente invención proporciona las siguientes soluciones inyectables.

45 [1] Una solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, la solución de inyección comprende: p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con una relación de boro 10 en un compuesto del 75 % o más; sorbitol; un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio; y agua, con un pH de 6.5 a 7.8 y una relación de presión osmótica de 1.0 a 1.8. La solución inyectable se administra por vía intravenosa.

[2] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones de boro, de acuerdo con [1], se administra a una velocidad de 150 a 250 mg/kg/hora, como concentración de p-boronofenilalanina, durante 1.5 a 3 horas, y posteriormente se administra de forma desacelerada a una velocidad de 80 a 120 mg/kg/hora durante 0.5 a 1.5 horas, mientras se irradia un rayo de neutrones epitérmico durante la administración desacelerada.

5 [3] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [2], en la que la concentración de sorbitol es del 2.6 al 6.5 % p/v.

[4] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [3], en la que la relación de contenido de sorbitol con respecto al contenido de p-boronofenilalanina está en un rango de 0.9 a 3.0, en relación molar.

10 [5] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [1] a [4], en la que la concentración de antioxidante es del 0.01 al 0.6 %.

[6] La solución inyectable, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [5], para el tratamiento del cáncer sólido.

15 La solución inyectable de la presente invención presenta una excelente estabilidad, garantiza la seguridad de su administración por goteo intravenoso y posee buenas propiedades para su administración tanto a humanos como a animales.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 muestra una gráfica que muestra la relación entre el tiempo (eje horizontal (h)) en el que se administró por goteo la composición del Ejemplo a un sujeto y una concentración sanguínea de <sup>10</sup>B (µg/ml).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

20 La unidad “% de masa” en este documento es sinónimo de “g/100 g”. “% p/v” es sinónimo de “g/100 ml”.

La solución inyectable de la presente invención es una solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro (BNCT), que contiene p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con una relación de boro 10 de átomos de boro en un compuesto del 75 % o más;

sorbitol;

25 un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio; y agua, con un pH de 6.5 a 7.8 y una relación de presión osmótica de 1.0 a 1.8, que se administra por vía intravenosa.

Solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro (BNCT)

p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

30 La p-boronofenilalanina utilizada en la presente invención tiene una relación de boro 10 de átomos de boro en un compuesto del 75 % o más, preferiblemente del 80 % o más, más preferiblemente del 90 % o más, aún más preferiblemente del 95 % o más, y particularmente preferiblemente del 99 % o más.

35 En el boro natural (boro), el boro 10 y el boro 11 son isótopos, y el boro 10 está presente en una relación del 20 % y el boro 11 en una relación del 80 %. Por lo tanto, antes de producir la solución inyectable que contiene p-boronofenilalanina de la presente invención, se concentra el boro con un número másico de 10 (boro 10). Para ello, se separan el boro 10 y el boro 11 presentes en un compuesto de boro natural, lo que produce boro 10 altamente concentrado. El boro 10 utilizado en la presente invención puede concentrarse para aumentar su concentración, o bien puede utilizarse un producto comercial. Como producto comercial, por ejemplo, se puede utilizar ácido bórico concentrado <sup>10</sup>B (fabricado por Stella Chemifa Corporation) como material de partida.

40 En este caso, el método para medir el boro 10 puede realizarse utilizando el equipo Agilent 7500 (fabricado por Agilent) mediante un método ICP-MS cuadrupolo (ICP-QMS) con un espectrómetro de masas cuadrupolo. El ICP-QMS utilizado para la medición se ajusta según la norma JIS K0133.

Actualmente, la forma L se utiliza como p-boronofenilalanina, y la L-p-boronofenilalanina también se puede utilizar preferentemente en la presente invención, aunque esta no se limita a ello. Es decir, se puede utilizar en la presente invención la p-boronofenilalanina racémica que contiene la forma D, o bien la forma D y la forma L.

45 En este caso, la p-boronofenilalanina se sintetiza, por ejemplo, mediante un método conocido, tras obtener boro con una mayor relación de boro 10 o tras obtener ácido bórico con una mayor relación de boro 10 (por ejemplo, H.R. Synder, A.J. Reedy, W.M.J. Lennarz, J.Am.Chem.Soc., 1958, 80, 835; C. Malan, C. Morin, SYNLETT, 1996, 167; US 5,157,149; JP-A-2000-212185 y JP-B-2979139), y puede utilizarse.

En este caso, la sal no está particularmente limitada, siempre que sea farmacológicamente aceptable. Entre los ejemplos de la sal de p-boronofenilalanina se incluyen las sales con un ácido orgánico, las sales con un ácido inorgánico, las sales con una base orgánica y las sales con una base inorgánica.

5 Entre los ejemplos de sales con un ácido orgánico se incluyen acetatos, trifluoroacetatos, fumaratos, maleatos, lactatos, tartratos, citratos y metanosulfonatos. Entre los ejemplos de sales con un ácido inorgánico se incluyen clorhidratos, sulfatos, nitratos, bromhidratos y fosfatos.

Entre los ejemplos de sales con una base orgánica se incluyen las sales con trietanolamina. Entre los ejemplos de sales con una base inorgánica se incluyen las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

10 En la solución inyectable de la presente invención, el contenido de p-boronofenilalanina o una sal de la misma, basado en la cantidad total de la solución inyectable, se ajusta adecuadamente en función del equilibrio con otros componentes. El contenido total de p-boronofenilalanina y/o una sal de la misma, basado en la cantidad total de la solución inyectable, no está particularmente limitado, pero preferiblemente es de 2.0 a 5.5 % p/v, más preferiblemente de 2.5 a 5.0 % p/v y aún más preferiblemente de 2.5 a 4.0 % p/v.

15 Cuando el contenido de p-boronofenilalanina en la solución inyectable de la presente invención se encuentra dentro de los rangos anteriores, la cantidad de la solución inyectable se mantiene dentro de una cantidad líquida adecuada durante la aplicación clínica, la estabilidad de la solución es buena y el efecto durante la administración es excelente.

Alcohol de azúcar

Un alcohol de azúcar utilizado en la presente invención es el sorbitol.

20 Como sorbitol, se puede utilizar preferiblemente el D-sorbitol, actualmente aprobado para su uso en medicamentos y cuya seguridad ha sido confirmada, pero no se limita a esto. Es decir, en la presente invención, también se puede utilizar la forma L o una mezcla de las formas L y D.

Como manitol (no reivindicado), se puede utilizar preferentemente D-manitol, actualmente aprobado para su uso en medicamentos y cuya seguridad ha sido confirmada, pero no se limita a ello. Es decir, en la presente invención, también se puede utilizar la forma L o una mezcla de ambas.

25 El contenido total del alcohol de azúcar utilizado en la solución inyectable de la presente invención depende de las cantidades de otros aditivos, pero preferiblemente es de 2.0 a 7.0 % p/v, más preferiblemente de 2.6 a 6.5 % p/v y aún más preferiblemente de 2.6 a 4.2 % p/v, con respecto a la cantidad total de la solución inyectable.

30 La cantidad de alcohol de azúcar se encuentra preferiblemente en un rango de 0.9 a 3.0, más preferiblemente de 0.9 a 2.0, y aún más preferiblemente de 1.1 a 1.5, en relación molar, con respecto a la cantidad de p-boronofenilalanina. Cuando la cantidad de alcohol de azúcar se encuentra dentro de estos rangos, se puede suprimir la precipitación de p-boronofenilalanina y ajustar adecuadamente la relación de presión osmótica.

Antioxidante

Un antioxidante utilizado en la presente invención se selecciona del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio.

35 En este contexto, ejemplos de sales de ácido sulfuroso, bisulfito, ácido piro-sulfuroso, ácido nitroso, ácido ascórbico, L-cisteína o ácido tioglicólico incluyen sales de metales alcalinos como sales de sodio y sales de potasio; Sales de metales alcalinotérreos, como las de calcio y magnesio; y sales inorgánicas, como las de aluminio y amonio. Además, por ejemplo, también se puede utilizar una sal con una base orgánica, como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina o N,N'-dibenciletildiamina. Se prefieren especialmente las sales de sodio, potasio o amonio. Se reivindica un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio.

40 Se prefiere especialmente como antioxidante uno o más seleccionados del grupo que consiste en sulfito de sodio, sulfito de sodio seco, sulfito de potasio, sulfito de calcio, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio, bisulfito de amonio, piro-sulfito de sodio y piro-sulfito de potasio. Se reivindica un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio.

45 El contenido total del antioxidante utilizado en la solución inyectable de la presente invención depende de las cantidades de otros aditivos en la mezcla, pero preferiblemente es de 0.005 a 2.0 % p/v, más preferiblemente de 0.005 a 1.5 % p/v, aún más preferiblemente de 0.005 a 1.2 % p/v, aún más preferiblemente de 0.01 a 0.6 % p/v y, lo más preferiblemente, de 0.01 a 0.03 % p/v, con respecto a la cantidad total de la solución inyectable.

50 Agua

La solución inyectable de la presente invención contiene además agua. El agua utilizada en la presente invención no está particularmente limitada, siempre que se utilice como componente de una inyección en el campo farmacéutico.

El contenido de agua utilizado en la solución inyectable de la presente invención depende de las cantidades de otros aditivos, pero preferiblemente es del 80 % p/v o superior, y más preferiblemente del 85 % p/v o superior, y preferiblemente del 95 % p/v o inferior, y aún más preferiblemente del 94 % p/v o inferior, con respecto a la cantidad total de la solución inyectable.

5 pH

El pH de la solución inyectable de la presente invención es preferiblemente neutro o ligeramente alcalino, considerando el equilibrio entre la administración in vivo y la estabilidad. Más específicamente, el pH se encuentra en un rango de 6.5 a 7.8, y más preferiblemente de 7.0 a 7.8, y particularmente desde el punto de vista de la estabilidad a largo plazo a bajas temperaturas, preferiblemente en un rango de pH superior a 7,4 y 7.8 o inferior, y particularmente preferiblemente en un rango de pH superior a 7.5 y 7.8 o inferior. Se puede utilizar un agente de ajuste de pH, un tampón o similar, adecuado en la técnica, para ajustar el pH según sea necesario.

Relación de presión osmótica

La relación de presión osmótica de la solución inyectable de la presente invención no está particularmente limitada, pero preferiblemente se encuentra en un rango de 1.0 a 1.8 en comparación con la solución salina fisiológica. Más preferiblemente, la relación de presión osmótica está en un rango de 1.1 a 1.5. Dentro de estos rangos, es posible reducir el dolor, evitar la aparición de flebitis y acortar el tiempo de administración en caso de una inyección intravenosa de gran volumen.

La solución inyectable de la presente invención puede contener adecuadamente diversos iones metálicos que pueden estar presentes in vivo, para garantizar la estabilidad in vivo e in vitro. Preferiblemente, contiene iones de sodio, y su concentración no está particularmente limitada, pero se prefiere especialmente entre 130 mEq/L y 160 mEq/L. Este rango numérico, cercano al rango de concentración de iones Na de un fluido corporal, es preferible para no alterar significativamente el equilibrio electrolítico entre los fluidos intracelular y extracelular.

Agente de ajuste del pH

La solución inyectable de la presente invención puede añadirse adecuadamente con un agente de ajuste del pH, como un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico o el ácido fosfórico, o un componente alcalino como el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio, según sea necesario. Además, es preferible utilizar un ácido orgánico además del ácido inorgánico o en su lugar. Como ácido orgánico, se utilizan preferentemente ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico, y también ácido cítrico o ácido láctico.

30 Otros Componentes

La solución inyectable de la presente invención puede añadirse con un tampón, como una solución tampón de fosfato, una solución tampón de ácido tris-clorhídrico, una solución tampón de acetato, una solución tampón de carbonato o una solución tampón de citrato, según sea necesario. Estos tampones pueden ser útiles para estabilizar una preparación y reducir la irritación.

Además, la composición de la presente invención puede contener otros componentes habituales en el campo técnico de la presente invención, según sea necesario, a menos que sean contrarios al objeto de la presente invención. Entre los ejemplos de dicho componente se incluyen aditivos que se utilizan habitualmente en líquidos, en particular en composiciones acuosas, como conservantes como cloruro de benzalconio, sorbato de potasio e hidrocloreto de clorhexidina; estabilizantes como ácido edético Na; espesantes como hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; isotonzantes como cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, sacarosa y glucosa; surfactantes como polisorbato 80 y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno; isotónicos como cloruro de sodio, cloruro de potasio y glicerina; y reguladores de pH como hidróxido de sodio.

Cuando la solución inyectable de la presente invención se utiliza como medicamento, puede presentarse en forma de inyección intravenosa utilizando una solución. En particular, puede ser una solución para inyección intravenosa por goteo.

La solución inyectable se produce al disolver, suspender o emulsionar una cierta cantidad de un ingrediente activo en un disolvente acuoso (por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etc.), un disolvente oleoso (por ejemplo, aceite vegetal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz, propilenglicol, etc.) o similar, junto con un dispersante (por ejemplo, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 60, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, alginato de sodio, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol, etc.), un agente isotonzante (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol, glucosa, etc.) o similar. En este caso, se pueden utilizar, según se desee, aditivos como un agente solubilizante (por ejemplo, salicilato de sodio, acetato de sodio, etc.), un estabilizador (por ejemplo, albúmina sérica humana, etc.) y un agente calmante (por ejemplo, alcohol bencílico, etc.). Además, se puede añadir un antioxidante, un colorante o similar, y otros aditivos según sea necesario.

Además, también se puede utilizar un "vehículo farmacéuticamente aceptable". Ejemplos de dichas sustancias incluyen disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes isotonzantes, tensioactivos, agentes calmantes y similares en preparaciones líquidas. Asimismo, se pueden utilizar aditivos de preparación como conservantes (antisépticos) y colorantes de acuerdo con un método convencional.

5 Ejemplos preferibles de "disolvente" incluyen alcoholes, propilenglicol, macrogol y similares.

Entre los ejemplos de agentes solubilizantes se incluyen polietilenglicol, propilenglicol, benzoato de bencilo, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, y similares.

10 Entre los ejemplos preferibles de "agente de suspensión" se incluyen polímeros hidrófilos como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, y similares.

Entre los ejemplos preferibles de "agente isotonzante" se incluyen glucosa, cloruro de sodio, glicerina, y similares.

Entre los ejemplos de "tensioactivos" se incluyen laurilsulfato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, etc. Ejemplos preferibles del "agente calmante" incluyen alcohol bencílico y similares.

15 Ejemplos preferibles del "conservante" incluyen ésteres de ácido paraoxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Método para producir una solución inyectable (no reivindicado)

20 Un método para producir la solución inyectable de la presente invención no está particularmente limitado, pero, a modo de ejemplo, la solución inyectable se puede preparar al mezclar un agente de ajuste de pH, como hidróxido de sodio, agua y p-boronofenilalanina, y luego añadiendo un alcohol de azúcar. En este caso, durante la preparación, el orden puede ser importante para una producción más eficiente. De forma particularmente preferible, se prepara primero una solución de mezcla de agua y agente de ajuste del pH de un componente alcalino como hidróxido de sodio, y a continuación, se añade p-boronofenilalanina y se agita.

25 Posteriormente, se añade un alcohol de azúcar y se disuelve para preparar una solución inyectable. Siguiendo este protocolo, cada componente se disuelve eficientemente en poco tiempo y se prepara una excelente solución inyectable.

Las cantidades de agua, p-boronofenilalanina, alcohol de azúcar y agente de ajuste de pH en este momento coinciden con las descritas en la solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro.

Terapia de Captura de Neutrones

30 Administración

35 Como uso de la solución inyectable de la presente invención, se prefiere su uso como infusión intravenosa por goteo, siendo particularmente preferible una infusión intravenosa por goteo para la terapia de captura de neutrones con boro. La terapia de captura de neutrones es un método de tratamiento mediante un haz de partículas potente (rayo alfa, partícula de  $^7\text{Li}$ ) generado por una reacción nuclear entre el boro  $^{10}$  absorbido por las células tumorales y los neutrones y la solución inyectable de la presente invención se puede utilizar en este método con especial ventaja.

40 Antes de la irradiación, la solución inyectable de la presente invención se puede administrar previamente a un sujeto o animal, ajustarla para que recoja el boro  $^{10}$  en el tumor y luego irradiarla con rayos de neutrones epitérmicos. Alternativamente, antes de la irradiación, la solución inyectable de la presente invención también se puede administrar previamente a un sujeto o animal, ajustarla para que recoja el boro  $^{10}$  en el tumor y luego irradiarla con rayos de neutrones epitérmicos mientras se continúa la administración. La dosis de la solución inyectable de la presente invención no está particularmente limitada, pero se puede controlar para lograr una concentración intracelular de boro deseable. Dicha dosis se establece de acuerdo con el tipo o la progresión del tumor a aplicar, la edad o el peso del sujeto, etc., pero cuando la solución inyectable de la presente invención se utiliza para administración intravenosa, se administra mediante infusión intravenosa por goteo a una velocidad de 200 a 500 ml por hora durante 1.5 a 4.0 horas, y preferiblemente de 2.0 a 3.6 horas. Es particularmente preferible que la administración se inicie de forma continua desde antes del inicio de la irradiación neutrónica hasta durante la misma.

50 Por ejemplo, sin limitación, también resulta eficaz que, en pacientes con tumores cerebrales o cáncer de cabeza y cuello, la solución inyectable de la presente invención se ajuste a una concentración de p-boronofenilalanina de 150 a 250 mg/kg/hora, y más preferiblemente de 200 mg/kg/hora, y se administre durante 1.5 a 3 horas, y más preferiblemente de 2 horas, posteriormente, se administra de forma desacelerada de 80 a 120 mg/kg/hora, y más preferiblemente de 100 mg/kg/hora, y se irradie con rayos de neutrones epitérmicos durante dicha administración desacelerada durante un máximo de 0.5 a 1.5 horas, y preferiblemente de 1 hora. Al utilizar la solución inyectable de la presente invención, no es necesaria la preparación previa, y también es posible realizar una serie de administraciones desde el inicio hasta el final de la administración desacelerada con una sola solución inyectable.

En cuanto a la administración de p-boronofenilalanina, la concentración de boro 10 en los tejidos tumorales es de 20 ppm ( $10^9$  átomos de boro 10 por célula) o más y 60 ppm o menos, preferiblemente de aproximadamente 20 ppm o más y 45 ppm o menos. En la práctica, también es posible medir la concentración sanguínea y predecir la cantidad presente en estos tejidos o células tumorales.

5 Irradiación

Es preferible controlar que la reacción nuclear de neutrones epidermales se produzca eficientemente en las células tumorales, y que los rayos alfa y las partículas de  $7\text{Li}$  generadas por la reacción nuclear solo puedan destruir las células tumorales. Se calcula una dosis con base en la concentración de boro en sangre y la fluencia de neutrones irradiada al tejido, y esta dosis se multiplica por la efectividad biológica relativa (EBR) de p-boronofenilalanina para calcular una dosis equivalente de rayos X.

10

Por ejemplo, sin limitación, para pacientes con tumores cerebrales, la dosis cutánea se establece preferiblemente entre 6 y 12 Gy-Eq, y más preferiblemente alrededor de 8.5 Gy-Eq, y la irradiación puede administrarse durante aproximadamente 60 minutos por sesión como máximo. Alternativamente, sin limitación, para pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la dosis mucosa se establece preferiblemente entre 10 y 15 Gy-Eq, y más preferiblemente

15

Efecto de la presente invención

Un agente antitumoral de la presente invención es altamente seguro para los organismos vivos y puede exhibir un alto efecto antitumoral.

20 Antes de administrar la solución inyectable de la presente invención, también se puede utilizar la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para medir la acumulación de p-boronofenilalanina. Por ejemplo, también es posible estimar la acumulación de compuestos de boro al administrar, además de p-boronofenilalanina, un compuesto radiactivo obtenido mediante el marcaje de p-boronofenilalanina con el radionúclido  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -fluoroboronofenilalanina: FBPA), y obteniendo imágenes de la distribución corporal total del compuesto radiactivo mediante PET. Sin limitación,

25

Por lo tanto, la solución inyectable de la presente invención se utiliza particularmente para la terapia de captura de neutrones. No se limita a una enfermedad diana, pero se prefiere el cáncer sólido, y el cáncer originado en células epiteliales (tumor epitelial) puede ser particularmente preferible. Normalmente, la enfermedad diana puede ser cáncer de piel, incluyendo melanoma o similares, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de útero, cáncer de ovario o cáncer de cabeza y cuello (cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de lengua, etc.). Alternativamente, incluso un sarcoma originado en células no epiteliales puede ser objetivo. Típicamente, un sarcoma diana puede ser osteosarcoma, condrosarcoma, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma y angiosarcoma. Además de estos, tumores cerebrales como glioma, linfoma maligno primario del sistema nervioso central, meningioma, adenoma hipofisario, schwannoma y craneofaringioma pueden ser objetivos para el tratamiento. No solo se puede tratar el cáncer inicial y único, sino también el cáncer que se ha propagado a órganos individuales, el cáncer metastásico y el cáncer intratable.

30

35

La presente invención proporciona cada una de las siguientes realizaciones de soluciones inyectables.

[1] Una solución inyectable para la terapia de captura de neutrones de boro, que contiene:

40 p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con una relación de átomos de boro en un compuesto del 75 % o superior;

sorbitol;

un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio; y

agua,

45 la solución inyectable tiene un pH de 6.5 a 7.8 y una relación de presión osmótica de 1.0 a 1.8

la solución inyectable se administra por goteo intravenoso.

[2] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [1], se administra a una velocidad de 150 a 250 mg/kg/hora, como concentración de p-boronofenilalanina, durante 1.5 a 3 horas, y posteriormente se administra de forma desacelerada a una velocidad de 80 a 120 mg/kg/hora durante 0.5 a 1.5 horas,

50

[3] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [2], en la que la concentración de sorbitol es del 2.6 al 6.5 % p/v.

[4] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en la que la relación de contenido de sorbitol con respecto al contenido de p-boronofenilalanina está en un rango de 0.9 a 3.0, en relación molar.

5 [5] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [1] a [4], en la que la concentración del antioxidante es del 0.01 al 0.6 %.

[6] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [1] a [5], que comprende además un agente de ajuste del pH.

[7] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [6], en la que el agente de ajuste del pH es ácido clorhídrico.

10 [8] La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con [1] a [7], en la que el pH de la solución inyectable es superior a 7.5 y 7.8 o inferior.

[9] La solución inyectable, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [8], para el tratamiento del cáncer sólido.

[10] La solución inyectable, de acuerdo con una cualquiera de [1] a [9], en la que el cáncer sólido es cáncer de cabeza y cuello o tumor cerebral.

15 [11] La solución inyectable de acuerdo con una cualquiera de [1] a [10], en la que la p-boronofenilalanina tiene una relación de boro 10 átomos de boro en un compuesto del 90 % o superior.

[12] La solución inyectable de acuerdo con una cualquiera de [1] a [11], en la que la p-boronofenilalanina tiene una relación de boro 10 átomos de boro en un compuesto del 90 % o superior.

[13] La solución inyectable de acuerdo con una cualquiera de [1] a [12], que comprende además un ácido orgánico.

20 [14] La solución inyectable de acuerdo con una cualquiera de [1] a [13], en la que el ácido orgánico es ácido cítrico o ácido láctico.

### Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los ejemplos, pero estos no limitan el alcance de la presente invención.

### 25 Ejemplo de producción

Antes de producir una solución inyectable que contenía p-boronofenilalanina (BPA; en este caso se utilizó la forma L), se utilizó ácido bórico concentrado <sup>10</sup>B, con un contenido de <sup>10</sup>B del 96 % (fabricado por Stella Chemifa Corporation), obtenido mediante la concentración de boro con un número másico de 10 (boro 10). Utilizando el boro 10 altamente concentrado así obtenido, se produjo p-boronofenilalanina mediante un método convencional.

### 30 Ejemplos 1 a 68 Preparación de una solución acuosa de BPA y sorbitol

Se preparó una solución acuosa con un contenido de BPA del 2.5 % p/v al 5.0 % p/v y D-sorbitol, bisulfito de sodio o piro-sulfito de sodio, como se indica a continuación. Es decir, primero se suspendieron de 5 a 10 g de BPA en una solución preparada disolviendo de 1.05 a 2.08 g de hidróxido de sodio en 175 ml de agua. Se añadieron de 5.25 a 13.0 g de D-sorbitol y se agitó la mezcla para disolver el D-sorbitol. Se añadieron 0.02 g de bisulfito de sodio o piro-sulfito de sodio a la mezcla y se disolvieron. Se añadieron 1.22 ml (a pH 7.6) o una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 1 mol/l para ajustar el pH, y se añadió agua hasta completar un total de 200 ml. A continuación, la solución resultante se filtró con un filtro de 0.2 µm. La composición, la presión osmótica y el pH de cada solución acuosa se muestran en las Tablas 1 y 2.

Preparación de la solución acuosa de manitol y BPA

40 Las soluciones acuosas que se muestran en la Tabla 2 se prepararon de la misma manera que la solución acuosa de sorbitol y BPA, lo que permite la coexistencia del manitol en adición al sorbitol. Una composición, la relación de presión osmótica y el pH de cada solución acuosa se muestran en la Tabla 2.

Preparación de la solución acuosa de alcohol de azúcar y BPA

45 Las soluciones acuosas que se muestran en la Tabla 2 se prepararon de la misma manera que la solución acuosa de sorbitol y BPA, permitiendo la coexistencia de manitol en adición al sorbitol. La composición, la relación de presión osmótica y el pH de cada solución acuosa se muestran en la Tabla 2.

### Ejemplo comparativo 1

Preparación de la solución acuosa de L-BPA-fructosa

## ES 3 024 982 T3

Se añadieron L-BPA y fructosa al agua para preparar de forma similar una solución acuosa de L-BPA-fructosa.

### Prueba de estabilidad 1

La evaluación de la estabilidad se realizó principalmente utilizando los siguientes modelos y condiciones como condiciones estándar para la prueba de estabilidad severa de medicamentos, según las directrices de la ICH.

- 5 Primero, como prueba de estabilidad 1, se realizó una prueba de almacenamiento a 40 °C. En esta prueba de almacenamiento, las soluciones acuosas se colocaron en un dispositivo de almacenamiento LH21-13M (fabricado por NAGANO SCIENCE co., LTD.) a 40 °C ± 2 °C, 75 ± 5 % de humedad relativa y en un lugar oscuro, durante 2 y 4 semanas. Se tomaron muestras de cada solución y se midieron las concentraciones de BPA, Tyr, Phe y Ac-BPA (cromatógrafo líquido de alta resolución serie Nexera X2, fabricado por Shimadzu Corporation) y se compararon con las del inicio de la prueba.

Aquí, las condiciones de medición por HPLC son las siguientes.

Columna utilizada: Mightysil RP-18GP (5 µm, 4.6 x 150 mm) fabricada por KANTO CHEMICAL CO., INC.

Fase móvil: Solución reactiva de fosfato disódico de sodio 0.05 mol/l (pH 2.5)/metanol (95:5)

Temperatura de la columna: Temperatura constante en torno a 40 °C

- 15 Caudal: aprox. 0.8 ml/min

Volumen de inyección: 10 µl

Longitud de onda de detección: 223 nm

- 20 Las composiciones de los ejemplos y los resultados de la evaluación de estabilidad 1 se muestran en las Tablas 1 y 2. Las cantidades residuales de BPA en las tablas indican las cantidades residuales de BPA después de 4 semanas de almacenamiento, cuando la cantidad de BPA utilizada para la producción en la prueba de estabilidad 1 fue del 100 %. Aunque no se muestra en las tablas, se evaluó la cantidad inicial de tirosina como indicador del estado de descomposición inicial del BPA debido a la coexistencia de componentes distintos del BPA en la composición.

Tabla 1

Ejemplo	Concentración de BPA	Aditivo 1	Aditivo 2	Relación de presión osmótica medida	pH medido	Cantidad residual de BPA después de 4 semanas
Ejemplo 1	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.0	7.4	99 % o más
Ejemplo 2				1.0	7.6	
Ejemplo 3				1.0	7.8	
Ejemplo 4	3.5 %	Sorbitol 3.675 %		1.5	7.4	
Ejemplo 5				1.5	7.6	
Ejemplo 6				1.4	7.8	
Ejemplo 7	4.0 %	Sorbitol 4.2 %		1.7	7.4	
Ejemplo 8				1.6	7.6	
Ejemplo 9				1.6	7.8	
Ejemplo 10	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Pirosulfito de sodio al 0.01 %	1.0	7.4	99 % o más
Ejemplo 11				1.0	7.6	
Ejemplo 12				1.0	7.8	
Ejemplo 13	3.5 %	Sorbitol 3.675 %		1.5	7.4	
Ejemplo 14				1.4	7.6	
Ejemplo 15				1.4	7.8	
Ejemplo 16	4.0 %	Sorbitol 4.2 %		1.7	7.4	
Ejemplo 17				1.6	7.6	
Ejemplo 18				1.6	7.8	
Ejemplo 19	3.0 %	Sorbitol 3.15 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.2	7.4	99 % o más
Ejemplo 20				1.2	7.6	

## ES 3 024 982 T3

(continuación)

Ejemplo	Concentración de BPA	Aditivo 1	Aditivo 2	Relación de presión osmótica medida	pH medido	Cantidad residual de BPA después de 4 semanas			
Ejemplo 21				1.2	7.8				
Ejemplo 22	3.0 %	Sorbitol 4.7 %		1.6	7.4				
Ejemplo 23				1.5	7.6				
Ejemplo 24				1.5	7.8				
Ejemplo 25	3.0 %		Sorbitol 5.75 %		1.8		7.4		
Ejemplo 26				1.7	7.6				
Ejemplo 27				1.8	7.8				
Ejemplo 28	3.0 %	Sorbitol 3.15 %	Pirosulfito de sodio al 0.01 %	1.2	7.4		99 % o más		
Ejemplo 29					1.2			7.6	
Ejemplo 30					1.2			7.8	
Ejemplo 31	3.0 %	Sorbitol 4.7 %			1.6	7.4			
Ejemplo 32					1.5	7.6			
Ejemplo 33					1.5	7.8			
Ejemplo 34	3.0 %	Sorbitol 5.75 %			1.8	7.4			
Ejemplo 35					1.8	7.6			
Ejemplo 36					1.7	7.8			
Ejemplo 37	3.0 %	Sorbitol 4.7 %		Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.6	7.2		99 % o más	
Ejemplo 38	2.5 %	Sorbitol 5.35 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.6	7.4	99 % o más			
Ejemplo 39					1.6		7.6		
Ejemplo 40					1.6		7.8		
Ejemplo 41	2.5 %	Sorbitol 6.5 %			1.8		7.4		
Ejemplo 42					1.8		7.6		
Ejemplo 43					1.8		7.8		
Ejemplo 44	2.5 %	Sorbitol 5.35 %		Pirosulfito de sodio al 0.01 %	1.6		7.4	99 % o más	
Ejemplo 45							1.6		7.6
Ejemplo 46							1.6		7.8
Ejemplo 47	2.5 %	Sorbitol 6.5 %					1.8		7.4
Ejemplo 48					1.8	7.6			
Ejemplo 49					1.8	7.8			

(% de BPA y aditivos significa % p/v)

5 Como se muestra en la Tabla 1, las composiciones de todos los ejemplos mostraron buena estabilidad. En los casos en que la concentración de BPA se ajustó al 2.5 % p/v y la concentración de sorbitol se incrementó al 5.35 % p/v o al 6.5 % p/v, incluso verificando el tipo y la concentración del antioxidante en las mismas condiciones, se obtuvieron composiciones con buena estabilidad de forma similar.

## ES 3 024 982 T3

Tabla 2 (Los ejemplos 56-59 no se ajustan a las reivindicaciones)

Ejemplos	Concentración de BPA	Aditivo 1	Aditivo 2	Relación de presión osmótica medida	pH medido	Cantidad residual de BPA después de 4 semanas
Ejemplo 50	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.2 %	1.1	7.6	99 % o más
Ejemplo 51	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.6 %	1.4	7.6	
Ejemplo 52	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 1.2 %	1.9	7.6	
Ejemplo 53	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Pirosulfito de sodio al 0.2 %	1.1	7.6	99 % o más
Ejemplo 54	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Pirosulfito de sodio al 0.6 %	1.4	7.6	
Ejemplo 55	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Pirosulfito de sodio al 1.2 %	1.9	7.6	
Ejemplo 56	2.5 %	Mannitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.0	7.8	
Ejemplo 57	2.5 %	Mannitol 5.35 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.6	7.4	99 % o más
Ejemplo 58	2.5 %	Mannitol 5.35 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.6	7.6	
Ejemplo 59	2.5 %	Mannitol 5.35 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.6	7.8	
Ejemplo 60	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.5	7.6	99 % o más
Ejemplo 61	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	1.8	7.6	99 % o más
Ejemplo 62	2.5 %	Sorbitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01 %	2.1	7.6	99 % o más
		Sorbitol				
Ejemplo 63	2.5 %	1.31 % Mannitol	Bisulfito de sodio 0.01%	1.0	7.6	
		1.31 %				
		Sorbitol				
Ejemplo 64	2.5 %	2.625 % Mannitol 2.625 %	Bisulfito de sodio al 0.01%	1.6	7.6	99 % o más
Ejemplo 65			Bisulfito de sodio al 0.01%	1.9	7.4	
		Sorbitol				
Ejemplo 66	2.5 %	3.25 % Mannitol	Bisulfito de sodio al 0.01%	1.8	7.6	
Ejemplo 67		3.25 %	Bisulfito de sodio al 0.01%	1.8	7.8	
Ejemplo 68	5.0 %	Sorbitol 5.25 %	Bisulfito de sodio al 0.01%	2.1	7.6	99 % o más

(% de BPA y aditivos significa p/v%)

- 5 En la prueba de almacenamiento de las composiciones de la Tabla 2, se observó que la p-boronofenilalanina se retenía en las soluciones acuosas de los Ejemplos al 99 % o más, incluso después de 4 semanas o más. En la observación de las propiedades de retención, no se observaron cambios en los componentes, ni siquiera en el color y la apariencia. En los Ejemplos 50 a 55, se observó un aumento inicial en el contenido de tirosina. Por otro lado, una preparación de fructosa se descompone notablemente y cambia de color, y la concentración de BPA se reduce considerablemente, mientras que las soluciones de inyección de los Ejemplos que contienen sorbitol o manitol muestran pocos cambios de concentración y son estables.
- 10 Al determinar exhaustivamente los resultados de solubilidad y la prueba de almacenamiento, se observó que las soluciones de inyección que contienen sorbitol o manitol de los Ejemplos presentan una excelente estabilidad a un pH de 7,4 a 7.8 y un almacenamiento a 40 °C, así como una excelente homogeneidad de la solución.

**Ejemplos 69 a 72**

Preparación de una solución acuosa de BPA y sorbitol

5 Se preparó una solución acuosa con 3 % p/v de BPA, D-sorbitol y bisulfito de sodio de la siguiente manera. Primero, se añadieron 0.62 g de hidróxido de sodio a 87 ml de agua y se agitó la mezcla. Se suspendieron 3 g de L-BPA. Se añadieron 3.15 g de D-sorbitol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para disolver completamente el D-sorbitol. Se añadieron 0.02 g de bisulfito de sodio y se añadió una cantidad adecuada de 1 mol/l de ácido clorhídrico o 1 mol/l de ácido cítrico a temperatura ambiente para ajustar el pH. Finalmente, se añadió agua hasta completar un total de 100 ml.

Prueba de estabilidad 2

10 La solución acuosa de sorbitol BPA así preparada se sometió a la prueba de estabilidad 2. En esta prueba, la solución acuosa de sorbitol BPA se sometió a una prueba de almacenamiento a 5 °C. En esta prueba, la muestra se dejó reposar a 5 °C ± 3 °C/humedad ambiental/lugar oscuro, y se midió la presencia o ausencia de turbidez y el tiempo transcurrido hasta su aparición. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 (El ejemplo 69 no se ajusta a las reivindicaciones)

	HCl		Ácido cítrico		pH	Tiempo de agitación después del ajuste del pH		Condición
		ml (mmol)		ml (mmol)			min	
Ejemplo 69	2.5	ml (mmol)	0	ml (mmol)	7.0	180	min	Claridad – se observó una ligera turbidez después del almacenamiento a 5 °C durante 7 días
Ejemplo 70	0	ml (mmol)	0.8	ml (mmol)	7.1			Se observó claridad ligeramente después del almacenamiento a 5 °C durante 7 días
Ejemplo 71	0	ml (mmol)	0.8	ml (mmol)	7.2			Se observó claridad ligeramente después del almacenamiento a 5 °C durante 7 días
Ejemplo 72	0	ml (mmol)	0.8	ml (mmol)	7.4			Se observó claridad ligeramente después del almacenamiento a 5 °C durante 7 días

15 Ejemplo 69: HCl 0.09 % p/v

**Ejemplos 70-72: Ácido cítrico 0.15 % p/v**

Como resultado, se observó que, en el Ejemplo 69, donde se utilizó ácido clorhídrico como regulador a un pH de 7.0, podría producirse turbidez tras el almacenamiento.

20 A continuación, se preparó una solución acuosa con 3 % p/v de BPA, D-sorbitol y bisulfito de sodio de la siguiente manera:

Primero, se añadieron 0.32 g de hidróxido de sodio a 43 ml de agua y se agitó la mezcla. Se suspendieron 1.50 g de L-BPA. Se añadieron 1.575 g de D-sorbitol y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos para disolver completamente el D-sorbitol. Se añadieron 0.01 g de bisulfito de sodio y una cantidad adecuada de ácido clorhídrico 1 mol/l a temperatura ambiente para ajustar el pH, y se añadió agua para completar un total de 50 ml.

25 Tabla 4

	Ejemplo de prueba 1	Ejemplo de prueba 2	Ejemplo de prueba 3	Ejemplo de prueba 4
pH	6.8	7.0	7.2	7.6
Ácido clorhídrico	19 horas	26 horas	66 horas	No se observó nubosidad hasta las 90 horas.

30 Como resultado, al utilizar ácido clorhídrico, podría producirse turbidez al almacenarse a 5 °C, especialmente en un rango de pH bajo. Por otro lado, la precipitación podría suprimirse añadiendo ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico. En una inyección intravenosa, la presencia (precipitación) de partículas finas insolubles plantea un problema, pero la precipitación puede suprimirse incluso durante el almacenamiento a bajas temperaturas, de modo que se puede obtener una preparación estable y excelente.

Prueba de administración para sujetos con cáncer de cabeza y cuello

- Utilizando la misma solución acuosa que en el Ejemplo 20 como solución inyectable, excepto por el ajuste a 0.02 % p/v de bisulfito de sodio y una relación de presión osmótica de 1.3, se aplicó terapia de captura de neutrones a sujetos con 21 casos de cáncer de cabeza y cuello que no fueron efectivos con el tratamiento estándar. Antes de la administración de la solución inyectable, se utilizó Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para medir la acumulación de p-boronofenilalanina. Se administró el compuesto radiactivo marcado, obtenido mediante el marcaje de p-boronofenilalanina con el radionúclido <sup>18</sup>F (18F-fluoroboronofenilalanina: FBPA), y se estimó la acumulación de compuestos de boro mediante imágenes de la distribución corporal total mediante PET. La solución inyectable se administró a sujetos con una relación de concentración de boro en tejido canceroso/tejido normal de 3 o más, según PET.
- 5 Antes de la irradiación, se administró la solución inyectable a los sujetos. Para que el boro 10 se acumulara en los tumores, la solución inyectable para administración intravenosa se ajustó a una concentración de BPA de 200 mg/kg/hora para cada paciente y se administró durante 2 horas. Posteriormente, se administró de forma desacelerada hasta alcanzar una dosis de 100 mg/kg/hora, irradiando rayos de neutrones epitérmicos durante la administración desacelerada.
- 10 En cuanto a la administración de p-boronofenilalanina, se confirmó que la concentración sanguínea de boro 10 fue de aproximadamente 20 ppm (10<sup>9</sup> átomos de boro 10 por célula) o superior, y de 45 ppm o inferior. Por lo tanto, se midió la concentración sanguínea y se predijo la cantidad presente en estos tejidos o células tumorales.

#### Irradiación

- Para cada paciente con cáncer de cabeza y cuello, se ajustó una dosis mucosa de aproximadamente 12 Gy-Eq, y la irradiación se realizó durante aproximadamente 60 minutos por vez, como máximo. Se muestra un gráfico que muestra la relación entre el tiempo (eje horizontal [h]) en el que se administró la solución inyectable utilizada en esta prueba a un sujeto y una concentración sanguínea de <sup>10</sup>B (µg/ml) (Fig. 1). En cuanto a la p-boronofenilalanina administrada, se confirmó que la concentración sanguínea de boro 10 era de 20 ppm o más y de 45 ppm o menos. En cuanto a los sujetos particularmente eficaces, se demostró que los valores se encontraban en este rango en un intervalo de tiempo de 2 horas o más y más de 3 horas después del inicio de la administración (Fig. 1).

Como resultado, en primer lugar, no se observó ningún efecto adverso durante la administración de la solución inyectable en ninguno de los sujetos. Es decir, ninguno de los sujetos desarrolló síntomas de shock en el momento de la administración. Además, no se observó flebitis después de la administración. Tras la irradiación con neutrones, en 15 casos, se logró un efecto de reducción tumoral durante 90 días. La tasa de respuesta a los 90 días fue del 71.4 %.

- 30 Prueba de administración para sujetos con tumores cerebrales

Utilizando la misma solución acuosa del Ejemplo 20 como solución inyectable, con el ajuste al 0.02 % de bisulfito de sodio y una relación de presión osmótica de 1.3, se administró terapia de captura de neutrones a sujetos con tumores cerebrales que no habían sido efectivos con el tratamiento estándar. Antes de la administración de la solución inyectable, se midió la acumulación de p-boronofenilalanina mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Se administró el compuesto radiactivo marcado, obtenido mediante el marcaje de p-boronofenilalanina con radionúclido <sup>18</sup>F (18F-fluoroboronofenilalanina: FBPA), y se estimó la acumulación de compuestos de boro mediante imágenes de la distribución corporal total mediante PET. La solución inyectable se administró a sujetos con una relación de concentración de boro en tejido canceroso/tejido normal de 3 o más, según dicho examen PET.

- 40 Antes de la irradiación, se administró la solución inyectable a los sujetos. Para que el boro 10 se acumulara en los tumores, la solución inyectable para administración intravenosa se ajustó a una concentración de BPA de 200 mg/kg/hora para cada paciente y se administró durante 2 horas. Posteriormente, se administró de forma desacelerada hasta alcanzar una dosis de 100 mg/kg/hora. Durante esta administración, se irradiaron rayos de neutrones epitérmicos.

- 45 En cuanto a la p-boronofenilalanina administrada, se confirmó que la concentración sanguínea de boro 10 era de aproximadamente 20 ppm (10<sup>9</sup> átomos de boro 10 por célula) o más y de 45 ppm o menos. Por lo tanto, se midió la concentración sanguínea y se predijo la cantidad presente en estos tejidos o células tumorales.

#### Irradiación

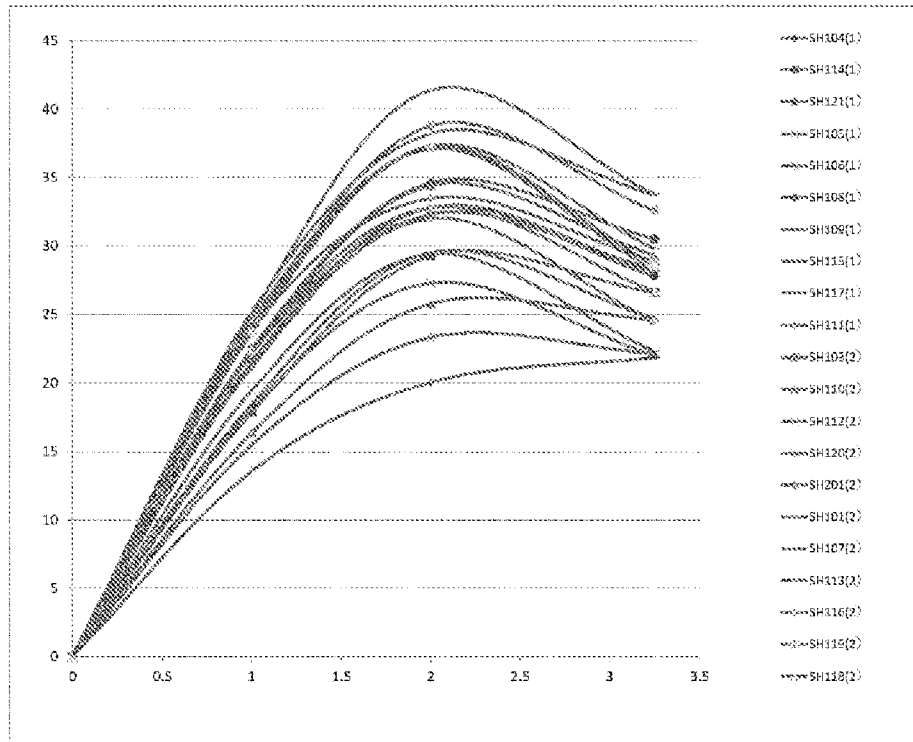
Para cada paciente con tumor cerebral, se ajustó una dosis cutánea de aproximadamente 8.5 Gy-Eq, y la irradiación se realizó durante aproximadamente 60 minutos por sesión como máximo.

- 50 Como resultado, en primer lugar, no se observó ningún efecto adverso durante la administración de la solución inyectable en ninguno de los sujetos. Es decir, ninguno de los sujetos desarrolló síntomas de shock en el momento de la administración. Además, no se observó flebitis después de la administración. Tras la irradiación con neutrones, la tasa de prolongación de la vida durante un año en 27 casos fue del 81.5 %.

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, la solución de inyección comprende:  
p-boronofenilalanina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con una relación de boro 10 de átomos de boro en un compuesto de 75 % o superior;  
5 sorbitol;  
un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en piro-sulfito de sodio, sulfito de sodio y bisulfito de sodio; y  
agua.  
la solución inyectable tiene un pH de 6.5 a 7.8 y una relación de presión osmótica de 1.0 a 1.8,  
la solución inyectable se administra por goteo intravenoso.
- 10 2. La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con la reivindicación 1, que se administra a una velocidad de 150 a 250 mg/kg/hora, como concentración de p-boronofenilalanina, durante 1.5 a 3 horas, y posteriormente se administra de forma desacelerada a una velocidad de 80 a 120 mg/kg/hora durante 0.5 a 1.5 horas, mientras se irradia un rayo de neutrones epitérmico durante la administración desacelerada.
- 15 3. La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la concentración de sorbitol es del 2.6 al 6.5 % p/v.
4. La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones con boro, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación de sorbitol con respecto al contenido de p-boronofenilalanina está comprendida entre 0.9 y 3.0, en relación molar.
- 20 5. La solución inyectable para la terapia de captura de neutrones de boro, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la concentración del antioxidante es del 0.01 al 0.6 % p/v.
6. La solución inyectable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento del cáncer sólido.

FIG. 1



- 1 MACHO
- 2 HEMBRA