



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 622**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61K 47/10** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 47/22** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03771828 .5**

86 Fecha de presentación : **25.07.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1553940**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Formulaciones parenterales que contienen un hidroxíéster de rapamicina.**

30

Prioridad: **30.07.2002 US 399526 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73

Titular/es: **Wyeth  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940, US**

72

Inventor/es: **Rubino, Joseph, T.;  
Siskavich, Victoria;  
Harrison, Maureen, M. y  
Gandhi, Pooja**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 300 622 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones parenterales que contienen un hidroxíéster de rapamicina.

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones parenterales del 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779).

10 La rapamicina es un trien-antibiótico macrocíclico producido por el *Streptomyces hygroscopicus*, que se ha descubierto que tiene actividad antimicótica, particularmente frente a *Candida albicans*, tanto *in vitro* como *in vivo* [C. Vezina *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 721 (1975); S. N. Segal *et al.*, *J. Antibiot.* **28**, 727 (1975); H. A. Baker *et al.*, *J. Antibiot.* **31**, 539 (1978); patente US nº 3.922.992; y la patente US nº 3.993.749]. Además, se ha demostrado que la rapamicina sola (patente US nº 4.885.171) o en combinación con picibanil (patente US nº 4.401.653) posee actividad antitumoral.

15 Los efectos inmunosupresores de la rapamicina se han dado a conocer. Se ha demostrado asimismo que la ciclosporina A y FK-506, otras moléculas macrocíclicas, son eficaces como agentes inmunosupresores, útiles por lo tanto en la prevención del rechazo del trasplante [R. Y. Calne *et al.*, *Lancet* 1183 (1978); y la patente US nº 5.100.899]. R. Martel *et al.* [*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **55**, 48 (1977)] descubrieron que la rapamicina es eficaz en el modelo de encefalomielitis alérgica experimental, modelo para la esclerosis múltiple; en el modelo de artritis adyuvante, modelo para la artritis reumatoide; y que inhibía eficazmente la formación de anticuerpos similares a IGE.

20 La rapamicina resulta útil asimismo en la prevención o tratamiento del lupus eritematoso generalizado [patente U.S. nº 5.078.999], la inflamación pulmonar [patente U.S. nº 5.080.899], diabetes mellitus insulino-dependiente [patente U.S. nº 5.321.009], trastornos de la piel, tal como la psoriasis [patente U.S. nº 5.286.730], trastornos intestinales [patente U.S. nº 5.286.731], proliferación celular del músculo liso y engrosamiento de la íntima seguido de herida vascular [patentes U.S. nº 5.288.711 y nº 5.516.781], leucemia de linfocitos B del adulto/linfoma [solicitud de patente europea nº 525.960 A1], inflamación ocular [patente U.S. nº 5.387.589], carcinomas malignos [patente U.S. nº 5.206.018], cardiopatía inflamatoria [patente U.S. nº 5.496.832] y anemia [patente U.S. nº 5.561.138].

30 Se ha demostrado que el 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de rapamicina con efectos inhibidores significativos sobre el crecimiento tumoral en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*. La preparación y utilización de los hidroxíésteres de rapamicina, incluyendo el CCI-779, se da a conocer en la patente U.S. nº 5.362.718.

35 El CCI-779 presenta propiedades citoestáticas, opuestas a las citotóxicas, y puede retardar el tiempo de evolución de los tumores o el tiempo de recaída en el tumor. Se considera que el CCI-779 tiene un mecanismo de acción que es similar al del sirólimo. El CCI-779 se une a la proteína citoplasmática FKBP y forma un complejo con ésta, que inhibe una enzima, mTOR (diana de rapamicina en mamíferos, conocida también como proteína asociada a FKBP12-rapamicina [FRAP]). La inhibición de la actividad de la mTOR cinasa inhibe una variedad de trayectorias de transducción de señal, incluyendo la proliferación celular estimulada por citocina, la traducción de los ARNm para varias proteínas clave que regulan la fase G1 del ciclo celular y la transcripción inducida por IL-2, lo que conduce a la inhibición de la evolución del ciclo celular desde G1 a S. El mecanismo de acción de CCI-779 que produce el bloqueo de la fase G1 a S es nuevo en un fármaco anticanceroso.

45 Se ha demostrado que CCI-779, *in vitro*, inhibe el crecimiento de numerosas células tumorales histológicamente distintas. Las estirpes del cáncer del sistema nervioso central (SNC), de la leucemia (linfocitos T), del cáncer de mama, del cáncer de próstata y del melanoma están entre las más sensibles a CCI-779. El compuesto interrumpió las células en la fase G1 del ciclo celular.

50 En estudios *in vivo* realizados en ratones lampiños se ha demostrado que CCI-779 presenta actividad contra los xenotransplantes de tumor humano de diferentes tipos histológicos. Los gliomas fueron particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto fue activo en un modelo de glioma ortópico en ratones lampiños. La estimulación provocada por el factor de crecimiento (derivado de plaquetas) de una estirpe celular de glioblastoma humano *in vitro* fue suprimida de manera notable por CCI-779. El crecimiento de varios tumores pancreáticos humanos en ratones lampiños, así como de una de las dos estirpes de cáncer de mama estudiadas *in vivo* fue inhibido también por CCI-779.

55 Un obstáculo principal hacia la formulación de CCI-779 como forma farmacéutica parenteral es la escasa solubilidad en agua, que es inferior a 1 µg/ml. El fármaco no es un electrolito y estrategias tales como el ajuste del pH y la formación de sales no resultan útiles para mejorar la solubilidad acuosa. El CCI-779 tiene poca solubilidad en aceites vegetales farmacéuticamente aceptables pero el CCI-779 es soluble en determinados disolventes orgánicos miscibles en agua que son aceptables para administración parenteral. Éstos incluyen el etanol, propilenglicol, polietilenglicol y dimetilacetamida. Existen dos problemas o limitaciones con respecto a la formulación de CCI-779 en estos disolventes orgánicos. En primer lugar, se ha observado inestabilidad química prácticamente en todos los disolventes. La inestabilidad puede ser debida a la degradación oxidativa de CCI-779 o a la escisión de un enlace de lactona, que da lugar a la formación de un anillo seco-CCI-779 abierto. En segundo lugar, las formulaciones de CCI-779 en disolventes orgánicos precipitarán durante la dilución con soluciones de infusión acuosas, tal como la inyección de cloruro sódico al 0,9% o las inyecciones de dextrosa al 5% o con sangre. Esta es una limitación primaria para la utilización de

## ES 2 300 622 T3

disolventes orgánicos miscibles en agua, denominados también codisolventes, cuando se utilizan como vehículos para los compuestos muy insolubles en agua.

### Sumario de la invención

5

La presente invención evita los problemas mencionados anteriormente al solubilizar el CCI-779 con un codisolvente aceptable por vía parenteral acompañado de la presencia de un agente antioxidante y/o quelante en la solución. La formulación parenteral contiene, además, un tensioactivo parenteralmente aceptable.

10

En un aspecto, la presente invención proporciona un codisolvente concentrado de CCI-779 que contiene CCI-779, un disolvente alcohólico y un antioxidante.

15

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación parenteral que contiene CCI-779, un disolvente alcohólico, un antioxidante, un disolvente diluyente y un tensioactivo.

20

Todavía en otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar una formulación parenteral de CCI-779 mezclando el CCI-779 con un disolvente aceptable por vía parenteral y un antioxidante para proporcionar un codisolvente concentrado; mezclando el disolvente diluyente y un tensioactivo para producir un diluyente; y mezclando el codisolvente concentrado con el diluyente para proporcionar la formulación parenteral de CCI-779.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

25

### Descripción detallada de la invención

De esta manera, la invención proporciona un concentrado codisolvente de CCI-779 que contiene un disolvente aceptable por vía parenteral, un antioxidante tal como se ha descrito anteriormente y una formulación parenteral que contiene CCI-779, compuesto de CCI-779, un codisolvente aceptable por vía parenteral, un antioxidante, un disolvente diluyente y un tensioactivo.

30

Cualquier formulación dada de la presente invención puede contener múltiples ingredientes de cada clase de componente. Por ejemplo, un disolvente aceptable por vía parenteral puede incluir un disolvente no alcohólico, un disolvente alcohólico o mezclas de los mismos. Ejemplos de disolventes no alcohólicos adecuados incluyen, por ejemplo, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo, o mezclas de los mismos. "Un disolvente alcohólico" puede contener uno o más alcoholes como el componente disolvente alcohólico de la formulación. Ejemplos de disolventes útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000 o mezclas de los mismos. Estos codisolventes son particularmente deseables porque la degradación por oxidación y escisión de lactona se produce en menor medida en estos codisolventes. Además, el etanol y el propilenglicol pueden combinarse para producir un producto menos inflamable, pero grandes cantidades de etanol en la mezcla producen generalmente mejor estabilidad química. Es preferible una concentración del 30 al 100% v/v de etanol.

35

40

En la presente invención, la estabilidad de CCI-779 en codisolventes alcohólicos parenteralmente aceptables se aumenta mediante la adición de un antioxidante a la formulación. Los antioxidantes aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, d,l- $\alpha$ -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico, galato de propilo y mezclas de los mismos. Generalmente, las formulaciones de la invención contendrán un(os) componente(s) antioxidante(s) en una concentración que oscila entre 0,001% y 1% p/v o 0,01% y 0,5% p/v de codisolvente concentrado, aunque pueden ser deseables concentraciones menores o mayores. De los antioxidantes, es particularmente deseable el d,l- $\alpha$ -tocoferol y se utiliza una concentración entre 0,01 y 0,01% p/v con una concentración preferida de 0,075% p/v del codisolvente concentrado.

45

50

En determinadas formas de realización, el componente antioxidante de la formulación de la invención presenta también actividad quelante. Ejemplos de dichos agentes quelantes incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, ácido acético y ácido ascórbico (que pueden funcionar tanto como un antioxidante clásico como agente quelante en las presentes formulaciones). Otros agentes quelantes incluyen materiales tales como los que son capaces de unir iones metálicos en solución, tal como el ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sus sales, o aminoácidos tales como la glicina son capaces de aumentar la estabilidad de CCI-779.

55

60

En algunas formas de realización, los componentes con actividad quelante están incluidos en las formulaciones de la invención como único "componente antioxidante". Por lo general, dichos componentes que se unen a metales, que actúan como agentes quelantes son utilizados en el intervalo final inferior de las concentraciones para componente antioxidante proporcionado en la presente memoria. En un ejemplo, el ácido cítrico aumentó la estabilidad de CCI-779 cuando se utilizó a una concentración inferior al 0,01% p/v. Concentraciones mayores son soluciones menos estables y por ese motivo, menos deseables para los productos que han de estar sometidos a almacenamiento de larga duración en forma líquida. Además, dichos agentes quelantes pueden utilizarse en combinación con otros antioxidantes como parte del componente antioxidante de la invención. Por ejemplo, una formulación aceptable puede contener tanto ácido cítrico como d,l- $\alpha$ -tocoferol. Las concentraciones óptimas para el/los antioxidante(s) seleccionado(s) pueden ser determinadas por un experto en la materia, basándose en la información proporcionada en la presente memoria.

65

## ES 2 300 622 T3

De manera ventajosa, en las formulaciones de la invención, se evita la precipitación de CCI-779 en dilución con soluciones acuosas de infusión o sangre mediante la utilización de un tensioactivo contenido en la solución diluyente. El componente más importante del diluyente es un tensioactivo parenteralmente aceptable. Un tensioactivo particularmente deseable es el polisorbato 20 o el polisorbato 80. Sin embargo, un experto en la materia puede seleccionar fácilmente otros tensioactivos adecuados de entre las sales de los ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc.) que se combinan opcionalmente con lecitina. Alternativamente, los aceites vegetales etoxilados, tal como el aceite de ricino pegilado [por ejemplo, tal como aceite de ricino con PEG-35 que está comercializado, por ejemplo, con la denominación Cremophor EL, BASF], succinato de propilenglicol con tocoferol vitamina E (vitamina E TGPS) y copolímeros del bloque polioxietileno-polioxipropileno pueden utilizarse en el diluyente como tensioactivo, así como otros miembros de la familia polisorbato tales como polisorbato 20 ó 60. Otros componentes del diluyente pueden incluir agua, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000 o mezclas que contienen un o más de estos polietilenglicoles, propilenglicol y otros codisolventes o agentes parenteralmente aceptables para ajustar la osmolaridad de la solución tales como cloruro sódico, lactosa, manitol u otros azúcares, polioles y electrolitos parenteralmente aceptables. Es de esperar que el tensioactivo comprenda del 2 al 100% p/v de la solución diluyente, 5 al 80% p/v, 10 al 75% p/v, 15 al 60% p/v y preferentemente, por lo menos 5% p/v o por lo menos el 10% p/v de la solución diluyente.

La formulación parenteral puede prepararse como una única solución, o preferentemente puede prepararse como un concentrado codisolvente que contiene CCI-779, un disolvente alcohólico y un antioxidante, que se combina posteriormente con un diluyente que contiene un disolvente diluyente y un tensioactivo adecuado. Antes de la utilización, el concentrado codisolvente se mezcla con un diluyente que comprende un disolvente diluyente y un tensioactivo. Cuando se prepara CCI-779 como concentrado codisolvente según la presente invención, el concentrado puede contener concentraciones de CCI-779 desde 0,05 mg/ml, desde 2,5 mg/ml, desde 5 mg/ml, desde 10 mg/ml o desde 25 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. El concentrado puede mezclarse con el diluyente hasta aproximadamente una parte de concentrado a una parte de diluyente, para dar formulaciones parenterales con concentraciones de CCI-779 desde 1 mg/ml, desde 5 mg/ml, desde 10 mg/ml, desde 20 mg/ml hasta aproximadamente 25 mg/ml. Por ejemplo la concentración de CCI-779 en la formulación parenteral puede ser desde aproximadamente 2,5 hasta 10 mg/ml. La presente invención también comprende formulaciones que tienen concentraciones menores de CCI-779 en el concentrado codisolvente y formulaciones en las que una parte del concentrado se mezcla con más de una parte del diluyente, por ejemplo, concentrado: diluyente en una relación de aproximadamente 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 ó 1:9 v/v y así sucesivamente, para formulaciones parenterales de CCI-779 que tienen una concentración de CCI-779 por debajo de las concentraciones inferiores de detección.

Por lo general, el antioxidante puede comprender entre aproximadamente 0,0005 y 0,5% p/v de la formulación. El tensioactivo puede comprender por ejemplo entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente el 10% p/v de la formulación. El disolvente alcohólico puede comprender por ejemplo entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% p/v de la formulación.

Las formulaciones parenterales de la presente invención pueden utilizarse para producir una forma farmacéutica que sea adecuada para la administración por inyección directa o por adición a fluidos de infusión estériles para infusión intravenosa.

A continuación se proporcionan ejemplos representativos de las formulaciones de la presente invención. La preparación de CCI-779 está descrita en la patente U.S. n° 5.362.718, que se incorpora a la presente memoria como referencia. En la patente U.S. n° 6.277.983 se describe una preparación regioselectiva de CCI-779, que se incorpora a la presente memoria como referencia.

Cuando el fármaco se administra por inyección directa, una formulación diluyente que es principalmente acuosa es la más adecuada. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3. Cuando se administra el fármaco mediante adición a soluciones estériles de infusión, la formulación diluyente puede ser principalmente acuosa, por ejemplo, agua, solución de glucosa, solución salina, solución salina tamponada y similares, o no acuosa. En este último caso un codisolvente miscible en agua sustituye al agua en el diluyente. El Ejemplo 4 es una formulación no acuosa y se piensa añadir a soluciones estériles de infusión, tal como inyección de cloruro sódico al 0,9%, inyección de dextrosa al 5%, inyección de solución de lactato sódico compuesta y otras soluciones de infusión intravenosa utilizadas habitualmente para la administración de la infusión por vía intravenosa.

### Ejemplo 1

#### *Codisolvente concentrado*

60

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anhidro	0,005% p/v
Etanol deshidratado, USP	c.sp. 1,0 ml

65

## ES 2 300 622 T3

La formulación anterior se envasó en una ampolla de vidrio con una cámara libre de nitrógeno/aire y presentaba una vida útil de 18 a 30 meses cuando se almacenaba entre 2 y 8°C.

### Ejemplo 2

5

CCI-779	25 mg
Etanol deshidratado, USP	0,395 g
10 Ácido cítrico, anhidro, USP	0,025 mg [0,0025% p/v]
d,l- $\alpha$ -tocoferol, USP	0,75 mg [0,075% p/v]
15 propilenglicol, USP	c.s.p. 1,0 ml

15

La formulación anterior se envasó en un vial con un espacio libre de nitrógeno/aire. Ha demostrado poseer buena estabilidad después de 24 meses de almacenamiento a entre 2 y 8°C y a temperatura ambiente. No se ha observado degradación significativa después de 24 meses a 5°C. Ambas formulaciones presentadas en los Ejemplos 1 y 2 pueden esterilizarse por filtración aséptica.

20

El Ejemplo 3 es una fórmula que contiene un codisolvente no alcohólico como vehículo principal:

### Ejemplo 3

25

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anhidro	0,025 mg
30 d,l- $\alpha$ -tocoferol, USP	0,75 mg
N,N-dimetilacetamida	c.s.p. 1,0 ml

30

35

La exposición a agresión por temperatura de corta duración indicó que la fórmula anterior era estable (se mantuvo una potencia superior a 97% tras la exposición a condiciones de agresión por temperatura (p. ej. 70°C) durante por lo menos 24 horas).

### Ejemplo 4

40

#### *Diluyentes*

Polisorbato 80, NF	5% p/v
45 Polietilenglicol 400, NF	5% p/v
Agua para inyectables, USP	c.s.p. 100%

45

50

Esta formulación puede envasarse en viales, sellarse y esterilizarse al autoclave. La formulación anterior puede combinarse preferentemente en una proporción de 9:1 v/v con el codisolvente concentrado del Ejemplo 1 ó 2 para producir una solución de CCI-779 a una de 2,5 mg/ml. La mezcla resultante puede inyectarse directamente o diluirse más con inyección de cloruro sódico al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% para proporcionar una solución destinada a infusión intravenosa. Dichas mezclas son física y químicamente estables durante varias horas a temperatura ambiente. El diluyente anterior, cuando se combina con las formulaciones de CCI-779 en los Ejemplos 1 y 2, se ha utilizado para administrar dosis de 0,5 a 500 mg de CCI-779 mediante inyección intravenosa directa o infusión intravenosa.

55

A continuación, se proporcionan ejemplos adicionales de fórmulas de diluyente que tienen una composición principalmente acuosa:

60

### Ejemplo 5

Cremóforo EL	10% p/v
65 Agua para inyectables	c.s.p. 100% p/v

65

## ES 2 300 622 T3

En este ejemplo, se combinó el diluyente con un volumen igual de un concentrado de CCI-779 (p. ej., Ejemplo 2 anterior) para producir un vehículo muy acuoso que era físicamente estable durante varias horas a temperatura ambiente. Esta mezcla pudo ser adecuada para la inyección intravenosa directa.

### 5 Ejemplo 6

	Vitamina E TPGS NF	10% p/v
10	Agua para inyectables, USP	c.s.p. 100% p/v

La fórmula anterior se combinó con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (p. ej. Ejemplo 2 anterior) para producir un vehículo muy acuoso que era físicamente estable durante varias horas a temperatura ambiente. La mezcla concentrado-diluyente resultante pudo diluirse también con inyección de cloruro sódico al 0,9% sin constancia de precipitación del fármaco. El Ejemplo 6 es un diluyente adecuado para la inyección intravenosa directa de CCI-779 (p. ej. inyección IV) o infusión intravenosa tras la dilución en soluciones estériles para infusión.

### Ejemplo 7

20	Polisorbato 20	10% p/v
	Agua para inyectables, USP	c.s.p. 100% p/v

25 El diluyente en el Ejemplo 7 se combinó con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (p. ej. Ejemplo 2) para producir una mezcla que era físicamente estable durante varias horas a temperatura ambiente. La mezcla concentrado-diluyente puede utilizarse para la administración de CCI-779 por inyección IV.

### Ejemplo 8

30	Polisorbato 80, NF	40% p/v
	Etanol deshidratado, USP	19,9% p/v
35	Polietilenglicol 400, NF	c.s.p. 100%

La formulación anterior se esterilizó por filtración aséptica. La fórmula anterior puede combinarse con los concentrados de codisolvente del Ejemplo 1 ó 2 preferentemente en una proporción en volumen de 1,5:1 para producir una solución que contiene 10 mg/ml de CCI-779. Ésta puede diluirse más con inyección de cloruro sódico al 0,9% o inyección de dextrosa al 5% para proporcionar una solución destinada a infusión intravenosa. Estas mezclas son física y químicamente estables durante varias horas a temperatura ambiente. El diluyente anterior, cuando se combina con las formulaciones de CCI-779 en los Ejemplos 1 y 2, es útil para administrar dosis de 2 a 500 mg de CCI-779 por inyección intravenosa.

### 45 Ejemplo 9

	Polisorbato 20	20% p/v
50	Polietilenglicol 400	c.s.p. 100% p/v

La fórmula anterior se combinó con un volumen igual de concentrado de CCI-779 (p. ej. Ejemplo 2 anterior) para producir una mezcla transparente. La mezcla concentrado-diluyente puede diluirse con inyección de cloruro sódico al 0,9% para producir una mezcla que era físicamente estable durante varias horas a temperatura ambiente. El Ejemplo 9 puede utilizarse para administrar el CCI-779 por infusión intravenosa.

60

65

## ES 2 300 622 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Codisolvente concentrado de CCI-779 que comprende, CCI-779, un disolvente aceptable por vía parenteral y un componente antioxidante.
2. Codisolvente concentrado según la reivindicación 1, en el que el disolvente aceptable por vía parenteral es la dimetilacetamida.
- 10 3. Codisolvente concentrado según la reivindicación 1, en el que el disolvente aceptable por vía parenteral es un disolvente alcohólico.
4. Codisolvente concentrado según la reivindicación 3, en el que el disolvente alcohólico comprende etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600 o polietilenglicol 1000.
- 15 5. Codisolvente concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el componente antioxidante comprende ácido cítrico, glicina, d,l- $\alpha$ -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o galato de propilo.
6. Codisolvente concentrado de CCI-779 que comprende, CCI-779, ácido cítrico y alcohol deshidratado.
- 20 7. Codisolvente concentrado de CCI-779 que comprende, CCI-779, etanol deshidratado, d,l- $\alpha$ -tocoferol y propilenglicol.
8. Codisolvente concentrado según la reivindicación 7, que comprende asimismo ácido cítrico.
- 25 9. Codisolvente concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que CCI-779 comprende entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml.
10. Codisolvente concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que CCI-779 comprende desde aproximadamente 25 mg/ml.
- 30 11. Codisolvente concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el antioxidante comprende entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 1,0% p/v.
- 35 12. Formulación parenteral que comprende CCI-779, un disolvente alcohólico, un antioxidante, un disolvente diluyente y un tensioactivo.
13. Formulación según la reivindicación 12, en la que el disolvente alcohólico es etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600 o polietilenglicol 1000.
- 40 14. Formulación según la reivindicación 12 ó 13, en el que el antioxidante es ácido cítrico, glicina, d,l- $\alpha$ -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o galato de propilo.
15. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que el disolvente diluyente es agua, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000 o propilenglicol.
- 45 16. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en la que el tensioactivo es el polisorbato 20, el polisorbato 80, un ácido biliar, la lecitina, un aceite vegetal etoxilado, succinato de propilenglicol con tocoferol vitamina E o copolímeros del bloque polioxi-etileno-polioxi-propileno.
- 50 17. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que CCI-779 comprende desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml.
18. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en la que CCI-779 comprende entre aproximadamente 2,5 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml.
- 55 19. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el antioxidante comprende entre aproximadamente 0,0005 y 0,5% p/v de la formulación.
- 60 20. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el tensioactivo comprende entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10% p/v de la formulación.
21. Formulación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en la que el disolvente comprende entre aproximadamente 10% y aproximadamente 90% p/v de la formulación.
- 65 22. Procedimiento para preparar una formulación parenteral de CCI-779 que comprende:

## ES 2 300 622 T3

(a) mezclar CCI-779 con un disolvente aceptable por vía parenteral y un componente antioxidante para proporcionar un codisolvente concentrado;

(b) mezclar un disolvente diluyente y un tensioactivo para producir un diluyente; y

(c) mezclar el codisolvente concentrado con el diluyente para proporcionar la formulación parenteral con CCI-779.

23. Procedimiento según la reivindicación 22, en el que el disolvente es un disolvente alcohólico que comprende etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600 o polietilenglicol 1000.

24. Procedimiento según la reivindicación 22 o la reivindicación 23, en el que el componente antioxidante comprende ácido cítrico, d,l- $\alpha$ -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico o galato de propilo.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que el disolvente diluyente es agua, etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol 1000 o propilenglicol.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que el tensioactivo es el polisorbato 20, el polisorbato 80, un ácido biliar, la lecitina, un aceite vegetal etoxilado, succinato de propilenglicol con tocoferol vitamina E o copolímeros del bloque polioxietileno-polioxipropileno.

27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que el disolvente es etanol deshidratado, el antioxidante es el ácido cítrico, los disolventes diluyentes son el agua y el polietilenglicol 400 y el tensioactivo es el polisorbato 20 o el polisorbato 80.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que el disolvente es el etanol deshidratado, el antioxidante es el ácido cítrico, los disolventes diluyentes son el etanol y el polietilenglicol 400 y el tensioactivo es el polisorbato 20 o el polisorbato 80.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que los disolventes son el etanol deshidratado y el propilenglicol, el antioxidante es el d,l- $\alpha$ -tocoferol, los disolventes diluyentes son el agua y el polietilenglicol 400 y el tensioactivo es el polisorbato 20 o el polisorbato 80.

30. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que los disolventes son el etanol deshidratado y el propilenglicol, el antioxidante es el d,l- $\alpha$ -tocoferol, los disolventes diluyentes son el etanol deshidratado y el polietilenglicol 400 y el tensioactivo es el polisorbato 20 o el polisorbato 80.