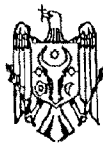




MD/EP 3532067 T2 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3532067 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/519 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)
A61K 9/127 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0973	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2022, 2022.10.31
(22) Data de depozit: 2017.10.27	(80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 18/2022, 2022.05.04
(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17787939.2, 2017.10.27	(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2019, 2019.10.31
(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3532067, 2019.09.04	
(31) Numărul cererii prioritare: 16306415	
(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.10.28	
(33) Țara cererii prioritare: EP	
(71) Solicitanți: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; NOVARTIS AG, CH	
(72) Inventatori: WESSELS Peter, CH; TIEMESSEN Henricus, CH; DE MARCO Paolo, CH; LARABI Malika, CH; SCHIEDEL Christiane, CH; GURINA Marina, CH	
(73) Titulari: LES LABORATOIRES SERVIER, FR; NOVARTIS AG, CH	
(74) Mandatar autorizat: SKIDAN Natalia	

(54) Formă farmaceutică lipozomală pentru utilizare în tratamentul cancerului

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică lipozomală care cuprinde 2- $\{[5-\{3\text{-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}\}-6-(4\text{-fluorfenil)tieno[2,3-}d\text{]pirimidin-4-il}]\text{oxi}\}-3-(2-\{[2-(2\text{-metoxifenil)pirimidin-4-il}]\text{metoxi}\}fenil)\text{acid propanoic, denumit în continuare „Compus A”, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În special, invenția se referă la un vehiculul lipozomal, o compoziție concentrată organic care cuprinde Compusul A și o compoziție farmaceutică pentru$

2

administrare parenterală cuprinzând lipozomi și Compusul A. Mai mult decât atât, invenția se referă la utilizarea a astfel de compoziții pentru tratamentul cancerului. „Compusul A” așa cum este utilizat aici include toți enantiomerii, diastereoizomerii și atropizomerii acestora, sau amestecurile acestora și, de asemenea, include opțional sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

Revendicări: 27

Figuri: 4

MD/EP 3532067 T2 2022.10.31

(54) Liposomal formulation for use in the treatment of cancer**(57) Abstract:**

1

The invention relates to a pharmaceutical liposomal composition comprising 2-([5-{3-chloro-2-methyl-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}-6-(4-fluorophenyl)thieno [2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy)-3-(2-[2-(2-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]methoxy)phenyl) propanoic acid, referred to herein as 'Compound A', or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More specifically the invention relates to a liposomal vehicle, an organic concentrate composition comprising Compound

2

A, and a pharmaceutical composition for parenteral administration comprising liposomes and Compound A. Furthermore, the invention relates to the use of such compositions for the treatment of cancer. 'Compound A' as used herein includes all enantiomers, diastereoisomers, and atropisomers thereof, or mixtures thereof, and also optionally includes the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Claims: 27

Fig.: 4

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****CONTEXTUL INVENȚIEI**

5

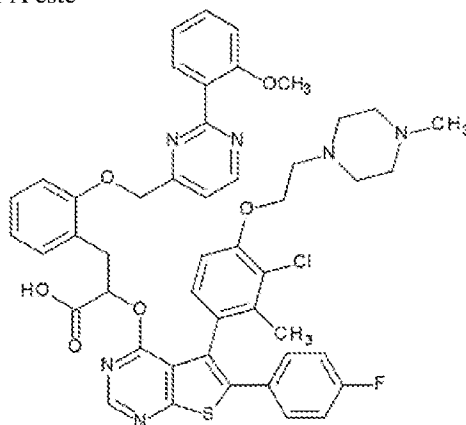
Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică lipozomală care cuprinde 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}}etoxi}}fenil}}-6-{{4-fluorfenil}}tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il}oxi}}-3-{{2-{{2-{{2-metoxifenil}}pirimidin-4-il}}metoxi}}fenil}} acid propanoic, denumit în continuare „Compus A”, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu. De asemenea, invenția se referă la o compoziție concentrată organic care cuprinde Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu, și o compoziție farmaceutică pentru administrare parenterală cuprinzând lipozomi și Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu. Mai mult decât atât, invenția se referă la utilizarea a astfel de compoziții pentru tratamentul cancerului. „Compusul A” așa cum este utilizat aici include toți enantiomerii, diastereoizomerii și atropizomerii acestora, sau amestecurile acestora și, de asemenea, include opțional sărurile acceptabile farmaceutic ale acestora.

10

15

20

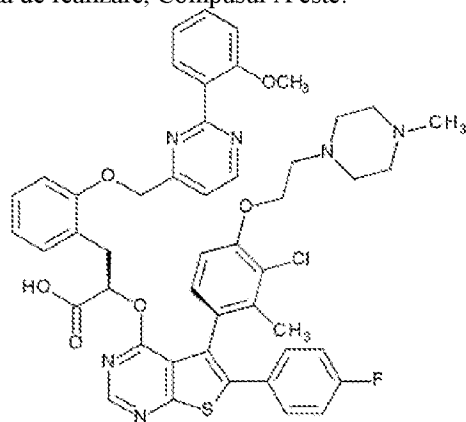
Structura Compusului A este



25

2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}}etoxi}}fenil}}-6-{{4-fluorfenil}}tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-yl}oxi}}-3-{{2-{{2-{{2-metoxifenil}}pirimidin-4-il}}metoxi}}fenil}} acid propanoic.

Într-o anumită variantă de realizare, Compusul A este:



30

(2*R*)-2-{{[5*Sa*]-5-{{3-clor-2-metil-4-{{2-{{4-metilpiperazin-1-il}}etoxi}}fenil}}-6-{{4-fluorfenil}}

tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)acid propanoic. Într-o variantă de realizare ulterioară, Compusul A utilizat în compoziția descrisă aici este molecula liberă (nu o sare a acesteia).

Prepararea Compusului A, utilizarea sa ca inhibitor Mcl-1 pentru tratamentul cancerului și formulările farmaceutice ale acestuia, sunt descrise în WO 2015/097123. Preparatul este dezvăluit în mod specific în Exemplul 30 din WO 2015/097123.

Compusul A este optic activ, având un centru chiral și o axă chirală. Are solubilitate apoasă limitată la toate pH-urile, inclusiv pH-urile relevante din punct de vedere fiziologic. Pentru a permite administrarea sigură și eficientă a Compusului A și pentru a provoca efectele terapeutice necesare, Compusul A trebuie solubilizat.

Există diferite moduri de a solubiliza compușii slab solubili pentru administrare parenterală. Abordările tipice sunt optimizarea pH-ului sau utilizarea co-solvenților (de ex. PEG300, PEG400, propilenglicol sau etanol). Dacă aceste abordări nu sunt, din orice motiv, fezabile, se poate lua în considerare utilizarea agenților tensioactivi (de ex. Tween® 80 sau Cremophor EL®). Cu toate acestea, aceste tipuri de agenți tensioactivi sunt frecvent asociate cu efecte adverse. Ciclodextrinele sunt considerate agenți de solubilizare siguri, dar cu limitări, deoarece nu sunt solubilizanți eficienți pentru toți compușii. În plus, compușii cu o solubilitate ridicată în uleiuri naturale (de ex. Propofol) poate fi solubilizat în emulsii de grăsime parenterale.

O altă posibilitate de solubilizare a compușilor slab solubili este utilizarea fosfolipidelor (van Hoogevest P., Xiangli L. și Alfred F. „Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective” Expert Opinion on Drug Delivery 2011, 8(11), 1481-1500). Astfel, fosfolipidele se prezintă ca un instrument suplimentar pentru solubilizarea compusului slab solubil pe lângă abordările obișnuite. Cu toate acestea, solubilizarea unui anumit compus slab solubil de către fosfolipide nu poate fi prezisă.

Scopul prezentei invenții este de a asigura o compoziție care poate fi utilizată în mod convenabil pentru a solubiliza și a elibera parenteral Compusul A. În particular, există necesitatea de a asigura o compoziție farmaceutică pentru Compusul A care să fie sigură și eficientă. Alte scopuri sunt de a asigura o compoziție care este stabilă în condițiile și recipientele relevante și care să permită administrarea unei doze adecvate de Compus A pe o perioadă de timp rezonabilă. Într-un alt scop, compoziția ar trebui să poată fi fabricată printr-un proces fiabil și robust.

REZUMAT

Prezenta invenție pune la dispoziție o compoziție care cuprinde Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu, adecvat pentru administrare parenterală la pacienți. În special, o astfel de administrare se face prin injecție sau perfuzie intravenoasă. Invenția oferă în plus două compoziții separate care pot fi amestecate împreună cu puțin timp înainte de administrare la pacient, pentru a pune la dispoziție compoziția adecvată pentru administrare. O compoziție pentru amestecare este compoziția concentrată organică care cuprinde Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau pozitiv, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu, iar a doua compoziție pentru amestecare este un vehicul lipozomal. Când cele două compoziții separate sunt amestecate împreună, Compusul A este încărcat în lipozomi din vehiculul lipozomal, permițând solubilizarea Compusului A și rezultând o compoziție lipozomală farmaceutică adecvată pentru utilizare în clinică.

Invenția pune la dispoziție o compoziție cuprinzând Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu, care menține stabilitatea chimică a Compusului A. De exemplu, este limitată formarea unui atropizomer nedorit și/sau a produselor de oxidare și/sau a produselor de descompunere.

Invenția pune la dispoziție o compoziție cuprinzând Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu care are stabilitate fizică optimă, de exemplu este evitată formarea unui gel, și/sau este evitată precipitarea componentelor. În mod neașteptat a fost descoperit că compozițiile care includ Compusul A sunt predispușe la gelificare, prin care compoziția formează un gel. O astfel de gelificare poate să fie sau nu reversibilă. Gelificarea complică sau previne modificarea compoziției care cuprinde Compusul A pentru utilizarea propusă, ceea ce trebuie să fie evitat.

Compoziția (conținutul organic) cuprinzând Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu

ar trebui să permită încărcarea eficientă și optimală a Compusului A în lipozomi într-un vehicul liposomal, prin mixarea simplă a două compoziții, cu puțin timp înainte de a fi administrate pacientului.

Invenția furnizează o compoziție lipozomală farmaceutică cuprinzând Compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu care permite o eliberare rapidă a Compusului A din lipozomi după administrarea intravenoasă.

În general, invenția descrisă aici permite administrarea eficientă a Compusului A la pacienți, în ciuda caracteristicilor chimice critice ale Compusului A și a caracteristicilor fizice critice ale formulărilor care cuprind Compusul A.

SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 prezintă eficacitatea și tolerabilitatea Compusului A formulat lipozomal după administrarea a 10 mg/kg QW la femele de șobolan nuzi purtând xenogrefe MV4;11 AML.

Figura 2 prezintă eficacitatea și tolerabilitatea Compusului A formulat lipozomal după administrarea a 30 mg/kg QW la femele de șobolan nuzi purtând xenogrefe MV4;11 AML.

Figura 3 prezintă o schemă care ilustrează principiul testului de eliberare pe bază de MLV care permite monitorizarea eliberării compusului A din lipozomi la MLVs.

Figura 4 prezintă profilul de eliberare al compusului A de la SUV la 100 % ePL (fosfolipide de ou) la diferite rapoarte SUV:MLV (v/v).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Un lipozom este o veziculă sferică având cel puțin un dublu strat lipidic. Lipozomul poate fi utilizat ca un vehicul de administrare de substanțe nutritive și medicamente farmaceutice. Lipozomii sunt cel mai adesea compuși din fosfolipide, în special fosfatidilcolină, dar pot include și alte lipide, cum ar fi fosfatidiletanolamină din ou, atâta timp cât sunt compatibile cu structura stratului lipidic dublu.

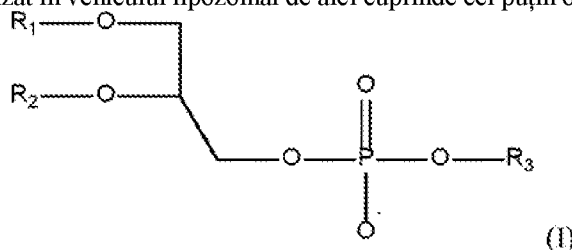
„vehicul lipozomal”, așa cum este utilizat aici, înseamnă un lichid care cuprinde lipozomi, respectivii lipozomi cuprinzând fosfolipide. Respectivul vehicul lipozomal este potrivit pentru solubilizarea Compusului A într-un mediu apos după amestecarea cu Compusul A, în special atunci când Compusul A este furnizat ca concentrat organic descris aici. Respectivul vehicul lipozomal este adecvat pentru încărcare cu Compusul A, înainte de a fi administrat unui pacient.

Dimensiunea lipozomală așa cum este dezvoltată aici se referă la dimensiunea determinată prin spectroscopie de corelație fonică (PCS). Mărimea medie exprimată ca diametrul mediu Z și indicele de polidispersitate sunt determinate folosind spectroscopie de corelație fonică conform ISO 13321.

Compoziția farmaceutică descrisă aici este, în special, o compoziție farmaceutică lipozomală. O compoziție „lipozomala farmaceutică” înseamnă o compoziție care cuprinde lipozomi care este adecvată pentru administrare farmaceutică.

„Gelificare”, așa cum este utilizată aici, înseamnă formarea unui gel. La formarea unui gel, compoziția devine mai vâscoasă, mai puțin curgătoare. Acest fapt face mai dificil sau imposibil lucrul cu compoziția pentru scopul propus.

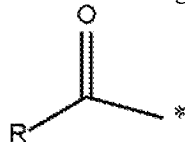
Fosfolipidul utilizat în vehiculul lipozomal de aici cuprinde cel puțin o fosfolipidă cu formula



în care

- R₁ reprezintă acil C₁₀-C₂₄;
- R₂ reprezintă C₁₀-C₂₄acil, sau alternativ R₂ reprezintă hidrogen sau C₁₀-C₂₀acil;
- R₃ reprezintă hidrogen, 2-trimetilamino-1-etil, 2-amino-1-etil, C₁-C₄alchil, C₁-C₃alchil substituit cu carboxi, C₂-C₃alchil substituit cu carboxi și hidroxi, C₂-C₃alchil substituit cu carboxi și amino, o grupare inozitol sau o grupare gliceril; sau o sare a unui astfel de compus.

Termenul acil utilizat mai sus reprezintă următorul grup:



în care * este punctul de atașare al lui R₁ sau R₂ la restul moleculei și, de exemplu, R este o catenă alchil neramificată, care poate fi saturată sau parțial nesaturată.

5 Fosfolipida poate fi neutră sau poate fi încărcată. Poate fi un amfipat cu lanț dublu sau cu un singur lanț. Exemple de fosfolipide neutre cu lanțuri duble sunt fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE) și sfingomielină. Exemple de fosfolipide încărcate sunt acidul fosfatidic (PA), fosfatidil inozitol (PI) și fosfatidilserina (PS) și fosfatidilglicerol (PG). Lanțul de hidrocarburi poate fi fie nesaturat, fie saturat. Într-o variantă de realizare, are de la 14 până la 18 atomi de carbon.

10 Pentru formulări parenterale, fosfolipida poate fi lanț dublu și poate conține o fracțiune de mai puțin de 20% dintr-un amfipat monocatenar. Pentru formulările parenterale, fosfolipidul, poate fi fosfatidilcolină (PC) și poate conține o fracțiune de mai puțin de 40% dintr-o fosfolipidă încărcată.

15 Lipida monocatenară este un derivat monoacil a unei fosfolipide neutre sau încărcate, dar poate fi și derivat(i) de glicolipide și sfingolipide. Totuși, pentru utilizarea parenterală, derivatul monoacil nu este preferat. Deacilarea poate fi efectuată prin hidroliza enzimei fosfolipazei A2 sau prin mijloace chimice. Catenă hidrocarburi poate fi fie nesaturată, fie saturată și poate avea în special de la 14 până la 18 sau 14 până la 24 atomi de carbon. Lipidele pot fi derivate din surse naturale vegetale, animale sau microbiologice, sintetizate sau parțial sintetizate, incluzând monoacil fosfolipide derivate din polietilenglicol (PEG), de ex. monoacil fosfatidil etanolamină pegilată.

20 Într-o variantă de realizare preferată, R₂ nu este hidrogen.

În special, fosfolipida utilizată în vehiculul liposomal descris aici este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia sau fosfolipide sintetice. Exemple de fosfolipide sintetice pentru utilizare menționate aici sunt POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină), DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DPPC (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special fosfolipidele sintetice POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2) - Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC. În special, fosfolipida utilizată în vehiculul lipozomal este selectată dintre lecitină de ou sau lecitină de soia cuprinzând cel puțin 75 % fosfatidilcolină sau cel puțin 70 % fosfatidilcolină. Într-o altă variantă de realizare, lecitina de ou poate fi utilizată cu 71,5 % g/g (± 7,5 % g/g) ou PC (fosfatidilcolină) și 15 % g/g (± 3 % g/g) ou PE (fosfatidiletanolamă). Într-o variantă de realizare preferată, fosfolipidul menționat este selectat dintre Lipoid E 80 S și lipoid E 80. Într-o variantă preferată, fosfolipidul menționat este Lipoid E 80 S. Acolo unde este utilizat Lipoid E 80, oleatul de sodiu poate fi inclus opțional în formulare ca stabilizator al stabilității coloidale.

35 În variantele de realizare preferate, fosfolipidele sunt selectate pentru a stimula o eliberare mai rapidă a Compusului A în fluxul sanguin.

„concentratul organic” așa cum este utilizat aici înseamnă o compoziție care este o soluție cuprinzând solvenți organici, solvenți miscibili cu apa cuprinzând compusul A, un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și un stabilizator utilizat împotriva gelificării în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu, care este potrivit pentru amestecarea cu un vehicul lipozomal pentru a permite încărcarea lipozomilor. Concentratul organic menționat este adecvat în special pentru amestecarea și încărcarea vehiculului lipozomal așa cum este descris aici. Compoziția obținută este potrivită pentru administrare la un pacient.

45 „Încărcare” înseamnă incorporarea sau transferul Compusului A în lipozomi din concentratul organic.

„stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar” înseamnă o fosfolipidă care cuprinde cel puțin unele lipide încărcate negativ sau lipide polare. În special, stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este selectat dintre sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-dioleoil - sn-glicero-3 [Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3 [Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sare de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) din ou, sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG), sare de sodiu fosfatidil inozitol (PI), Lipoid S 75, Lipoid E 80 S și oleat de sodiu. În special, stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu sau amoniu sau Lipoid E 80 S, de preferință 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-

fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu. Așa numitul „stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar” facilitează încărcarea compusului A în lipozomi.

„Stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar” poate fi, de asemenea, lecitină de ou sau lecitină de soia.

5 „agent de ajustare a tonicității” înseamnă un compus acceptabil farmaceutic care poate fi adăugat la o formulare pentru a o face izotonică cu plasma umană. Agenți de ajustare a tonicității includ de exemplu, dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl, în special zaharoză sau glicerină, îndeosebi zaharoză. Tonicitatea este „osmolalitate efectivă” și este egală cu suma concentrațiilor a soluțiilor care au capacitatea de a exercita o forță osmotică peste membrană. Formulările parenterale ar trebui să fie izotonice cu plasma sanguină. Agenții de ajustare a tonicității sunt bine cunoscute persoanelor calificate.

Solvenții corespunzători pot fi selectați de către formulatorul calificat. În concentratul organic prezentat aici, solvenții pot fi selectați dintre propilenglicol, etanol, PEG300, Super-Refined® PEG300, PEG400 și Super-Refined® PEG400, în special propilenglicol și etanol.

15 Super-Refined® se referă la un grad înalt de puritate de PEG300 sau PEG400.

Un „tampon” este utilizat pentru a preveni schimbările în pH-ul soluției, iar exemplele potrivite sunt bine cunoscute persoanelor calificate.

20 “Recipient” înseamnă o ampulă sau flacon cu dop de cauciuc și capsulă, seringi cu una sau două camere, pungă de perfuzie sau sticlă fabricată din materiale polimerice sau sticlă, potrivite pentru depozitarea compozițiilor pentru administrare parenterală. De asemenea, aceasta include orice vas pentru păstrarea lichidelor.

“moleculă liberă” așa cum este utilizată aici, înseamnă că compusul nu este utilizat sub formă de sare, formată din contraioni externi. Compusul A poate fi prezent într-o formă zwitterionică, iar termenul „moleculă liberă” așa cum este utilizat aici include forma zwitterionică.

25 Așa cum este utilizat aici, termenul “cuprinzând” înseamnă “incluzând”, și nu este destinat să excludă prezența vreunei componente suplimentare, cu excepția cazului în care contextul sugerează altfel, de exemplu când componentele împreună însumează 100%.

30 Așa cum este utilizat aici, termenul „a trata”, „tratare”, „tratament” a oricărei boli sau afecțiuni se referă, într-o variantă de realizare, la ameliorarea bolii sau afecțiunii (de exemplu, încetinirea sau oprirea sau reducerea dezvoltării bolii sau a cel puțin unui simptom clinic ale acestuia). Într-o altă variantă de realizare, „trata”, „tratare”, „tratament” se referă la atenuarea sau ameliorarea a cel puțin unui parametru fizic, inclusiv pe cei care nu pot să fie perceptibili de către pacient. Într-o altă variantă de realizare, „trata”, „tratare”, „tratament” se referă la modularea bolii sau afecțiunii, fie fizic, (de exemplu, stabilizarea unui simptom perceptibil), fiziologic (de exemplu, stabilizarea unui parametru fizic) sau ambele.

35 “Stabilizator împotriva gelificării” după cum este utilizat aici, înseamnă un stabilizator utilizat împotriva gelificării unei compoziții care cuprinde Compusul A după cum este revendicat în revendicările 10 sau 16. Această definiție a stabilizatorului include, de exemplu, electroliți sau polimeri. Exemple de electroliți potriviți sunt clorura de sodiu, clorura de potasiu, fosfatul de sodiu di- și monobazic, sulfatul de amoniu și arginina, de preferință clorura de sodiu. Apa poate fi adăugată la formulare, dacă este necesară, împreună cu electrolitul. Exemple de polimeri potriviți sunt PEG300 și PEG400, în special PEG300. Rezistența la gelificare poate fi examinată prin tehnici bine cunoscute persoanei calificate, și în special, pot fi aplicate tehnicile descrise aici. Exemplul 12 de aici furnizează tehnici care pot fi utilizate pentru a testa gelificarea. Când este înțeleasă tendința de gelificare a unei compoziții selectate, producătorul calificat poate utiliza informațiile pentru a selecta condițiile optime de stocare pentru compozițiile care cuprind Compusul A.

Într-o variantă de realizare opțională, PEG300 este Super-Refined® PEG300, care este un PEG300 de înaltă puritate.

50 Într-o variantă de realizare preferată, este selectat un stabilizator care previne gelificarea compoziției care cuprinde compusul A, și care de asemenea reduce sau previne precipitarea componentelor compoziției care cuprinde Compusul A. De exemplu, PEG300 este de interes deosebit în acest sens. Într-o variantă de realizare opțională, PEG300 este Super-Refined PEG300, și care de asemenea poate ajuta la menținerea stabilității chimice a compusului A.

55 Amestecarea „cu puțin timp înainte de administrare la pacient” înseamnă până la trei zile înainte, în special cu până la 24 ore înainte, și de exemplu până la 6 ore înainte de administrare la pacient.

“Histidina” după cum este utilizat aici înseamnă în special “L-histidină”.

În mod avantajos, în anumite variante de realizare a invenției, datorită dimensiunii foarte mici a particulelor de lipozomi, formularea pare a fi transparentă, permițând o verificare vizuală a completității solubilizării Compusului A înainte de administrare.

60

Exemple de realizare

Mai jos sunt descrise variantele de realizare E1 până la E52 ale invenției care nu sunt revendicate.

5 E1. O compoziție de concentrat organic care cuprinde Compusul A care este 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un stabilizator de fosfolipide polar sau încărcat negativ.

10 E2. O compoziție de concentrat organic conform realizării E1, cuprinzând Compusul A care este (2*R*)-2-{{[(5*S*)5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un stabilizator de fosfolipide polar sau încărcat negativ.

E3. O compoziție de concentrat organic conform variantelor E1 sau E2, în care Compusul A este moleculă liberă.

15 E4. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 la E3, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este selectat dintre sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-Dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfo-*rac*-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-Palmitoil-2-oleoil-*sn*-glicero-3 [Phospho-*rac*-(1-*lg*licerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-Dioleoil-*sn*-glicero-3[Phospho-*rac*-(1-*lg*licerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-*sn*-glicero-3[Phospho-*rac*-(1-*lg*licerol)]), DSPG (1,2-Distearoil-*sn*-glicero-3[Phospho-*rac*-(1-*lg*licerol)]), sare de sodiu sau de amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sarea de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de ou, sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de soia, sare de sodiu fosfatidilinozitol (PI), lipid E 80 S și oleat de sodiu.

25 E5. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 până la E4, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este sarea de sodiu a dimiristoil fosfatidilglicerol (DMPG) sau Lipoid E80S.

E6. O compoziție de concentrat organic conform variantei de realizare E5, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfo-*rac*-glicerol, sare de sodiu.

30 E7. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 la E6, cuprinzând în plus unul sau mai mulți solvenți.

E8. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 la E7, cuprinzând cel puțin un solvent selectat dintre propilenglicol, etanol, PEG300 și PEG400.

E9. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 până la E8, cuprinzând cel puțin un solvent selectat dintre:

- Propilenglicol și etanol, sau
- Propilenglicol, PEG300 și etanol.

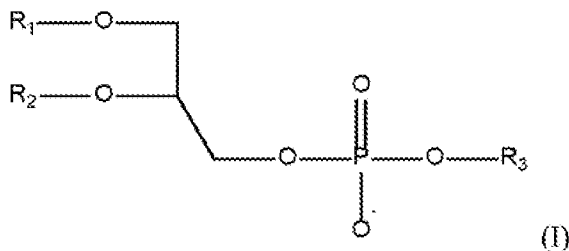
E10. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 până la E9, cuprinzând atât propilenglicol cât și etanol.

40 E11. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 la E10, cuprinzând în plus un stabilizator selectat dintre clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat de sodiu di- și monobazic, sulfat de amoniu și arginină, de preferință clorură de sodiu. E12. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E1 la E11, cuprinzând în plus apă.

45 E13. Un vehicul lipozomal care cuprinde un fosfolipid și un agent de ajustare a tonicității.

E14. Un vehicul lipozomal conform variantei de realizare E13, cuprinzând de la 5 % g/g până la 20 % g/g fosfolipide, în special de la 7 % g/g până la 13 % g/g fosfolipide.

E15. Un vehicul lipozomal conform variantelor E13 sau E14, în care fosfolipida este selectată dintre:



50 în care

R₁ reprezintă C₁₀-C₂₄acil;

R₂ reprezintă C₁₀-C₂₄acil, sau alternativ R₂ reprezintă hidrogen sau C₁₀-C₂₀acil;

R3 reprezintă hidrogen, 2-trimetilamino-1-etil, 2-amino-1-etil, C₁-C₄alchil, C₁-C₅alchil substituit cu carboxi, C₂-C₅alchil substituit cu carboxi și hidroxi.

C₅-C₅alchil substituit cu carboxi și amino, o grupare inozitol sau o grupare gliceril; sau o sare a unui astfel de compus.

E16. Un vehicul lipozomal conform variantelor de realizare E13 sau E14, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia sau fosfolipide sintetice.

E17. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E13 până la E16, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-diioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2-Dimyristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2-Dimyristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC.

E18. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre variantele de realizare E13, E14, E16 sau E17, în care fosfolipidul este selectat dintre lecitină de ou sau lecitină de soia cuprinzând cel puțin 75 % fosfatidilcolină sau cel puțin 70 % fosfatidilcolină.

E19. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre variantele de realizare E13, E14, E16, E17 sau E18, în care fosfolipidul este Lipoid E80S.

E20. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre variantele de realizare de la E13 până la E19, în care agentul de ajustare a tonicității este selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl.

E21. Un vehicul lipozomal conform exemplului de realizare E20, în care agentul de ajustare a tonicității este zaharoza sau glicerina, în special zaharoza.

E22. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre exemplele de realizare E13 până la E21, cuprinzând în plus un tampon.

E23. Un vehicul lipozomal conform variantei E22, în care tamponul este histidina.

E24. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre exemplele de realizare E13 până la E23, cuprinzând în plus apă.

E25. Un vehicul lipozomal conform oricăreia dintre exemplele de realizare E13 până la E24, în care lipozomii prezenți în vehiculul lipozomal au o dimensiune medie de la 20 nm la 300 nm, de preferință de la 20 nm la 100 nm.

E26. Un vehicul lipozomal conform exemplului de realizare E25, în care lipozomii au o dimensiune medie de la 20 nm la 80 nm, de preferință de la 40 nm la 70 nm.

E27. O compoziție farmaceutică care cuprinde o fosfolipidă și un compus A care este 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-acidfluorofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

E28. O compoziție lipozomală farmaceutică care cuprinde:

- a) o fosfolipidă așa cum este descrisă în oricare dintre exemplele de realizare E15 până la E19, și
- b) Compusul A care este 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

E29. Compoziția farmaceutică conform realizării E27, în care Compusul A este (2R)-2-{{(5S_d)-5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau o sare a acestuia, de preferință molecula liberă.

E30. Compoziția farmaceutică lipozomală conform realizării E28, în care Compusul A este (2R)-2-{{(5S_d)-5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau o sare a acestuia, de preferință molecula liberă.

E31. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E30, pentru perfuzie sau injecție intravenoasă.

E32. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E31, cuprinzând de la 5 % g/g până la 20 % g/g fosfolipide, în special de la 7 % g/g până la 13 % g/g fosfolipide.

E33. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre realizările E27 până la E32, în care fosfolipida este selectată dintre cele descrise în realizările E15 până la E19, în special E18 sau E19.

E34. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E33, cuprinzând în plus un stabilizator de fosfolipide polar sau încărcat negativ.

E35. Compoziția farmaceutică conform exemplului de realizare E34, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este selectat dintre DMPG sodiu sau sare de amoniu (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), POPG de sodiu sare (1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3[Fosforac-(1-glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-di-oleoil-sn-glicero-3-fosfoferină), sare de sodiu DOPG (1,2-Di-oleoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3[Phospho-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sare de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PO), sare de sodiu a fosfatidilserina de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de ou, sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de soia, sare de sodiu fosfatidilinozitol (PI), Lipoid E 80 S și oleat de sodiu, în special dimiristoil fosfatidil (DMPG)) sare de sodiu, 1,2 -Dimiristoil-sn-glicero-3-fosforac-glicerol sare de sodiu și lipoid E 80 S.

E36. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre realizările E27 până la E35, cuprinzând în plus unul sau mai mulți solvenți, în special acei solvenți descriși în oricare dintre realizările E8, E9 sau E10.

E37. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E36, cuprinzând în plus un stabilizator selectat dintre clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat de sodiu di- și monobazic, sulfat de amoniu și arginină, de preferință clorură de sodiu.

E38. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E37, cuprinzând în plus un agent de ajustare a tonicității.

E39. Compoziția farmaceutică conform exemplului de realizare E38, în care agentul de ajustare a tonicității este selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl, în special zaharoză și/sau glicerină, mai ales zaharoză.

E40. Compoziția farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E39, cuprinzând suplimentar un tampon, în special histidină.

E41. O compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre realizările E27 până la E40, cuprinzând lipozomi.

E42. O compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 la E41, în care raportul fosfolipidelor (din vehiculul lipozomal) față de Compusul A ca moleculă liberă, este de la 100:1 la 4,5:1 părți în greutate.

E43. O compoziție farmaceutică conform exemplului de realizare E42, în care raportul de fosfolipide din vehiculul lipozomal la Compusul A ca moleculă liberă, este de la 50:1 până la 6:1 părți în greutate, în special de la 20:1 până la 9:1 părți în greutate.

E44. O compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 la E43, în care lipozomii încărcăți au o dimensiune medie de la 20 nm la 100 nm, în special de la 50 nm la 90 nm, mai preferabil de la 50 nm la 80 nm.

E45. O compoziție farmaceutică pentru perfuzie sau injecție intravenoasă cuprinzând un amestec de vehicul lipozomal conform oricăreia dintre exemplele de realizare E13 până la E26, și compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre realizările E1 până la E12.

E46. O compoziție farmaceutică pentru perfuzie conform exemplului de realizare E45, cuprinzând în plus glucoză pentru perfuzie.

E47. O compoziție de concentrat organic care cuprinde:

a) Compusul A care este (2R)-2-[[5S_A]-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic,

b) un stabilizator de fosfolipide polar sau încărcat negativ, și

c) cel puțin un solvent selectat dintre propilenglicol, etanol, PEG300 și PEG400.

E48. O compoziție de concentrat organic conform exemplului de realizare E47, cuprinzând propilenglicol, etanol și PEG300, în special atât propilenglicol cât și etanol.

E49. O compoziție de concentrat organic conform variantelor E47 sau E48, cuprinzând în plus un stabilizator selectat dintre clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat de sodiu di- și monobazic, sulfat de amoniu și arginină, în special clorură de sodiu.

E50. O compoziție farmaceutică pentru perfuzie sau injecție intravenoasă care cuprinde:

a) o fosfolipidă selectată dintre cele descrise în oricare dintre exemplele de realizare E15 până la E19

b) Compusul A care este (2R)-2-[[5S_A]-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil)propanoic acid, și

c) un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar selectat dintre cei descriși în oricare dintre exemplele de realizare E4 până la E6.

E51. O compoziție farmaceutică conform exemplului de realizare E50, cuprinzând suplimentar un stabilizator selectat dintre clorură de sodiu, clorură de potasiu, fosfat de sodiu di- și monobazic, sulfat de amoniu și arginină, în special clorură de sodiu.

E52. O compoziție farmaceutică în conformitate cu exemplele de realizare E50 sau E51, cuprinzând în plus atât propilenglicol, cât și etanol.

Mai jos sunt descrise exemplele de realizare revendicare ale invenției de la E53 până la E79.

E53. Un kit care cuprinde:

a. vehicul lipozomal și

b. compoziție concentrată organic conform oricăreia dintre formele de realizare E55 până la E64, sau E78.

E54. Un kit conform exemplului de realizare E53, în care a. și b. sunt destinate a fi amestecate unele cu altele imediat înainte de administrarea pacientului.

E55. O compoziție de concentrat organic care cuprinde:

a. Compusul A care este 2-{{[5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

b. un stabilizator de fosfolipide polar sau încărcat negativ și

c. un stabilizator împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu.

E56. O compoziție de concentrat organic conform exemplului de realizare E55, cuprinzând Compusul A care este (2*R*)-2-{{(5*S*a)-5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

E57. O compoziție de concentrat organic conform realizării E55 sau E56, în care Compusul A este moleculă liberă.

E58. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E57, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este selectat dintre sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3 [Fosfo-rac-(1-glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3[Phospho-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sarea de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) din ou, soia fosfatidilglicerol (PG) sare de sodiu, fosfatidilinozitol (PI) sare de sodiu, lecitină de ou (de exemplu Lipoid E 80 S), lecitină de soia (de exemplu Lipoid S 75) și oleat de sodiu, de preferință sare de sodiu DMPG.

E59. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E58, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu sau de amoniu, lecitină de ou (de exemplu Lipoid E 80 S), lecitină de soia (de exemplu Lipoid S 75) sau, de preferință, sare de sodiu 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol.

E60. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E59, în care stabilizatorul împotriva gelificării este clorură de sodiu.

E61. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E59, în care stabilizatorul împotriva gelificării este PEG300.

E62. O compoziție de concentrat organic conform exemplului de realizare E61, în care PEG300 este prezent de la 5 % g/g la 30 % g/g din compoziția concentrată, în special de la 15 % g/g la 20 % g/g, mai ales 15 % g/g.

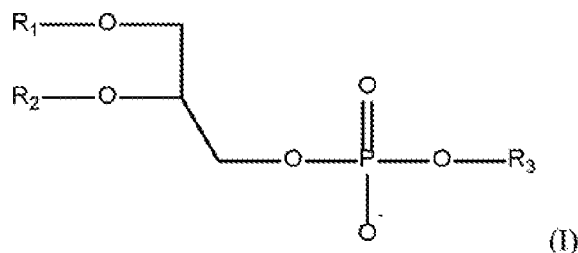
E63. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E62, cuprinzând în plus un solvent.

E64. O compoziție de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E63, cuprinzând în plus un solvent selectat din propilenglicol și etanol, și în special cuprinzând atât propilenglicol, cât și etanol.

E65. O compoziție farmaceutică rezultată din amestecul de compoziție concentrată organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E64 și un vehicul lipozomal, în care vehiculul lipozomal menționat cuprinde un fosfolipid și un agent de ajustare a tonicității, în special în care agentul de ajustare a tonicității menționat este selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl.

E66. O compoziție farmaceutică conform exemplului de realizare E65, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, sau fosfolipide sintetice.

E67. O compoziție farmaceutică conform exemplului de realizare E65 sau E66, în care fosfolipida este din formula



5 în care

- R₁ reprezintă C₁₀-C₂₄acil;
- R₂ reprezintă C₁₀-C₂₄acil, sau alternativ R₂ reprezintă hidrogen sau C₁₀-C₂₀acil;
- R₃ reprezintă hidrogen, 2-trimetilamino-1-etil, 2-amino-1-etil, C₁-C₄alchil, C₁-C₅alchil substituit cu carboxi, C₂-C₅alchil substituit cu carboxi și hidroxi.

10 C₂-C₅alchil substituit cu carboxi și amino, o grupare inozitol sau o grupare gliceril; sau o sare a unui astfel de compus.

E68. O compoziție farmaceutică conform realizărilor E65 până la E67, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină), DMPC (1, 2- Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DPPC (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC.

E69. O compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E65, E66 sau E68, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou sau lecitină de soia cuprinzând cel puțin 70% fosfatidilcolină și în special este selectată dintre Lipoid E 80S.

20 E70. O compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E65 până la E69, în care agentul de ajustare a tonicității este selectat dintre zaharoză sau glicerină.

E71. O compoziție farmaceutică lipozomală care cuprinde pe lângă lipozomi:

a. Compusul A care este 2-[[5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil)acid

25 propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia; și

b. un stabilizator împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu; și c. un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar.

E72. O compoziție farmaceutică lipozomală conform exemplului de realizare E71, cuprinzând:

30 a. Compusul A așa cum este descris în oricare dintre exemplele de realizare E56 până la E57, și

b. un stabilizator împotriva gelificării, așa cum este descris în oricare dintre exemplele de realizare E60 până la E61

E73. O compoziție farmaceutică lipozomală conform exemplului de realizare E71, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar menționat este așa cum este descris în E58 sau E59.

35 E74. O compoziție farmaceutică lipozomală conform oricărui dintre exemplele de realizare E71 până la E73, cuprinzând în plus un solvent.

E75. O compoziție farmaceutică lipozomală conform exemplului de realizare E74, , în care solventul menționat este selectat dintre propilenglicol și etanol, sau în special cuprinzând atât propilenglicol, cât și etanol.

40 E76. O compoziție farmaceutică lipozomală conform oricărui dintre exemplele de realizare E71 până la E75, cuprinzând o fosfolipidă așa cum este descris în oricare dintre exemplele de realizare E66 până la E69.

E77. O compoziție farmaceutică lipozomală conform oricărui dintre exemplele de realizare E71 până la E76, de asemenea cuprinzând un agent de ajustare a tonicității, selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl.

E78. O compoziție de concentrat organic care cuprinde:

a. Compusul A care este (2R)-2-[[5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil]-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]fenil) acid propanoic,

50 b. un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, de exemplu selectat dintre sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-Palmitoil-2 - oleoil-sn-glicero3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-

Dioloil-sn-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-Dioloil- sn-glicero-3[Fosforac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1,2-Distearoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sare de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) din ou, fosfatidilglicerol de soia (PG) sare de sodiu, sare de sodiu fosfatidil inozitol (PI), lecitină din ou (de exemplu Lipoid E 80 S), lecitină din soia (de exemplu Lipoid E75) și oleat de sodiu, în special DMPG de sodiu; și

c. un stabilizator împotriva gelificării, de exemplu selectat dintre

- un polimer, în care polimerul selectat este PEG300 sau PEG400, și
- un electrolit, în care electrolitul menționat este clorură de sodiu

E79. O compoziție farmaceutică care cuprinde:

a. o fosfolipidă selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioloil-sn-glicero-3-fosfocolină), DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DPPC (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioloil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2- Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC, sau în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou sau lecitină de soia cuprinzând cel puțin 70 % fosfatidilcolină;

b. Compusul A care este (2*R*)-2-[[*(5S)*]-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau o sare a acestuia, de preferință molecula liberă,

c. un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, de exemplu sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-Palmitoil-2-oleoil -sn-glicero- 3 [Fosfo-rac-(1 -glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1,2-dioloil-sn-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-dioloil-sn-glicero3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1, 2-Distearoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sare de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de ou, sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) de soia, sare de sodiu fosfatidil inozitol (PI), Lipoid E 80 S și oleat de sodiu, în special 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3- fosfo- rac-glicerol, sare de sodiu sau de amoniu, lecitină din ou sau lipoid E 80 S, de preferință 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu; și

d. un stabilizator împotriva gelificării, de exemplu selectat dintre

- un polimer, în care polimerul menționat este PEG300 sau PEG400, și
- un electrolit, în care electrolitul menționat este clorură de sodiu.

Mai jos sunt descrise exemplele de realizare de la E80 până la E88 care nu sunt revedincate.

E80. Un proces pentru solubilizarea Compusului A, după cum este descris în oricare dintre variantele de realizare E1, E2 sau E3, într-un mediu apos, cuprinzând amestecul:

a. vehiculul lipozomal conform oricărui dintre exemplele de realizare E12 până la E26, și

b. compoziția de concentrat organic conform oricărui dintre exemplele de realizare E1 până la E12, sau E47 până la E49, sau E55 până la E64 sau E78.

E82. Un procedeu conform exemplelor de realizare E80 sau E81, în care mixarea are loc imediat înainte de administrare la pacient.

E83. Un procedeu conform oricărui dintre exemplele de realizare E80, E81 sau E82, în care amestecul și încărcarea lipozomală se efectuează prin inversie repetată, în special agitarea puternică prin inversare, a recipientului.

E84. Un procedeu conform oricărui dintre exemplele de realizare E80 până la E83, în care amestecul și încărcarea lipozomală sunt realizate prin inversarea unui recipient care conține atât a. și b., în special în mod repetat, sau agitarea puternică prin inversare, până când amestecul este eliberat de particulele vizibile.

E85. O metodă de modulare a activității receptorului Mcl-1 la un subiect, în care metoda cuprinde administrarea subiectului a unei cantități terapeutice eficiente din compoziție conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E46, sau E50 până la E52, sau E67 până la E77, sau E79.

E86. O metodă de tratare a cancerului, care cuprinde administrarea subiectului a unei cantități eficiente din punct de vedere terapeutic din compoziție conform oricăreia dintre exemplele de realizare E27 până la E46, sau E50 până la E52, sau E65 până la E77, sau E79.

E87. O metodă conform exemplului de realizare E86, în care cancerul este selectat dintre cancerul vezicii urinare, creierului, sânului și uterului, leucemii limfoide cronice, cancerului de colon, esofag și ficat, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, de exemplu Limfomul non-Hodgkin cu celule B și limfomul difuz cu celulă mare B, melanoamele, hemopatiile maligne, de exemplu

sindromul mielodisplaziei, mieloamele, de exemplu mielomul multiplu, cancerul ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancerul de prostată, cancerul pancreatic și cancerul pulmonar microcelular.

E88. O metodă conform exemplului de realizare E87, în care cancerul este selectat dintre limfomul cu celule B non-Hodgkin, limfomul difuz cu celule B mari, mielomul multiplu, sindromul mielodisplaziei, leucemiile limfoide cronice și leucemia mieloidă acută.

Mai jos sunt descrise exemplele de realizare E89 până la E95 ale invenției care sunt revendicate.

E89. O compoziție farmaceutică conform oricărui dintre exemplele de realizare E65 până la E77, sau E79, pentru utilizare ca medicament.

E90. O compoziție farmaceutică pentru utilizare conform exemplului de realizare E89, în care utilizarea menționată este aplicată în tratamentul cancerului, în special în care cancerul este selectat dintre cancerele vezicii urinare, creierului, sânelui și uterului, leucemii limfoide cronice, cancer de colon, esofag și ficat, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, de exemplu limfom cu celule B non-Hodgkin și limfom difuz cu celule B mari, melanoame, hemopatii maligne, de exemplu sindrom de mielodisplazie, mieloame, de exemplu mielom multiplu, cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar microcelular.

E91. O compoziție farmaceutică pentru utilizare conform exemplului de realizare E90, în care cancerul menționat este selectat dintre limfomul cu celule B non-Hodgkin, limfomul difuz cu celule B mari, mielomul multiplu, sindromul mielodisplaziei, leucemiile limfoide cronice și leucemia mieloidă acută.

E92. Utilizarea unei compoziții de concentrat organic conform oricăreia dintre exemplele de realizare E55 până la E64, sau E78 pentru prepararea unui medicament pentru tratarea cancerului.

E93. Utilizarea conform exemplului de realizare E92, pentru prepararea unui medicament lipozomal pentru tratarea cancerului.

E94. Utilizarea conform exemplului de realizare E92 sau E93, în care cancerul este selectat dintre cancerele vezicii urinare, a creierului, sânelui și uterului, leucemii limfoide cronice, cancer de colon, esofag și ficat, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, de exemplu limfom non-Hodgkin cu celule B și limfom difuz cu celulă mare B, melanoame, hemopatii maligne, de exemplu sindromul mielodisplaziei, mieloame, de exemplu mielom multiplu, cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar microcelular, în special limfomul non-Hodgkin cu celule B, limfom difuz cu celule B mari, mielom multiplu, sindrom de mielodisplazie, leucemii limfoide cronice și leucemie mieloidă acută.

E95. O combinație care cuprinde:

• compoziție farmaceutică conform oricăreia dintre exemplele de realizare E65 până la E79, sau E79 și

• unul sau mai mulți agenți activi terapeutic, pentru utilizare simultană, secvențială sau separată.

Mai jos este descris un exemplu de realizare al invenției care nu este revendicat.

E96. O compoziție care cuprinde Compusul A, așa cum este definit în E1, E2 sau E3, și un stabilizator împotriva gelificării.

Într-o metodă de realizare, pacienții sunt selectați, de exemplu, conform următoarelor criterii:

Criterii principale de includere

Vârsta ≥ 18 ani

Pentru pacienți cu mielom multiplu:

• Limfom confirmat histologic sau mielom multiplu confirmat. Într-o variantă de realizare pentru pacienții cu mielom multiplu, mielomul multiplu este recidivat și/sau refractar la tratamentul standard.

• Anomalie cromozomială caracterizată

• Boală cunoscabilă:

Proteina M serică $> 0,5$ g/dl

Proteina M urinară > 200 mg/24 ore sau

Nivel seric al lanțului ușor liber (FLC) > 100 mg/L de FLC implicat.

Pentru pacienții cu DLBCL confirmat histologic:

• Pozitivitatea MYC documentată definită prin hibridizare fluorescentă in situ (FISH) sau imunohistochimie (IHC)

Criteriile principale de excludere

1. Istoric al bolilor hepatice cronice, inclusiv

• Infecție activă cu virus hepatic B sau C

• Ciroză biliară primară

• Ciroză hepatică, sau

• Hipertensiune portală

2. Istoric de pancreatită cronică
 3. Pacienți cu risc crescut de sindrom de liză tumorală (TLS)
 4. Istoric sau diagnostic de pneumonită, boală pulmonară interstițială sau boala inflamatorie a intestinului
 5. Insuficiență cardiacă sau boli cardiace severe din punct de vedere clinic, inclusiv oricare dintre următoarele:

- Frației de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) < 50 %, determinată prin ventriculografie nucleară (cu radionuclizi) sau ecocardiografie (ECHO)
- QT corectat cu calculatorul Fredericia (QTcF) > 450 ms (pacienți de sex masculin), > 460 ms (pacienți de sex feminin)

6. Condiții medicale severe și/sau necontrolate care, în opinia investigatorului, ar putea afecta siguranța individului sau ar putea afecta evaluarea rezultatului studiului.

7. Tratament anterior cu inhibitor Mcl-1.

8. Tratament anterior cu inhibitor Bcl-2 (pentru pacienții înscriși în extinderea dozei).

9. Pacienți cu o tumoră primară a SNC sau cu afectare a tumorii SNC.

Vehiculul lipozomal descris aici poate fi produs prin orice metodă de producție rezultând în lipozomi cu o dimensiune medie a particulei de până la 1000 nm, de preferință până la 300 nm, în special până la 100 nm. Mărimea lipozomilor așa cum este descrisă aici se referă la diametrul mediu Z folosind spectroscopie de corelație fonică conform ISO 13321 care descrie dimensiunea medie rezultată a particulelor și indicele de polidispersitate. O metodă de producție tipică include dispersarea, amestecarea prin forfecare ridicată și omogenizarea ulterioară la presiune înaltă și astfel de metode sunt bine cunoscute persoanelor calificate.

Concentratul organic se formează prin amestecarea componentelor până se obține o soluție omogenă în care se dizolvă Compusul A.

Pentru a forma compoziția pentru administrare, concentratul este adăugat la vehiculul lipozomal, apoi amestecat imediat, de exemplu prin inversare repetată sau agitare puternică. Alternativ, concentratul poate fi adăugat în vehicul în timp ce se agită.

Într-un exemplu de realizare al invenției care nu este revendicat, este furnizat un vehicul lipozomal care poate fi amestecat cu Compusul A cu puțin timp înainte de administrare pentru a produce o compoziție transparentă. În special, acest lucru se realizează prin amestecarea vehiculului lipozomal cu concentratul organic care cuprinde Compusul A așa cum este descris aici. Transparența este preferabilă pentru a verifica dacă Compusul A este solubilizat înainte de administrare. Acest lucru poate fi înțeles prin inspecție vizuală, sau claritatea este determinată la lungimea de undă cea mai potrivită, în funcție de concentrația de lipide, de exemplu 660 nm sau folosind o celulă sau o cuvetă de transmisie de 1 cm. Într-un aspect al invenției care nu este revendicat, compoziția farmaceutică pentru administrare (lipozomi încărcăți cu Compus A) nu ar trebui să scadă transmiterea în comparație cu vehiculul lipozomal cu mai mult de 30 %, de preferință nu mai mult de 20 %, cel mai preferabil nu mai mult de 10 %.

Într-o variantă de realizare a invenției care nu este revendicat, vehiculul lipozomal, atunci când este amestecat cu Compusul A, permite încărcarea maximă a Compusului A în lipozomi, în special când Compusul A este prezent ca concentratul organic descris aici.

În exemplele de aici, „Compusul A” înseamnă (2R)-2-[(5S)-5-{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi]-3-(2-[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi)fenil)acid propanoic (fără sare).

EXEMPLUL 1: Concentrat organic cuprinzând Compusul A și clorură de sodiu

Compoziția	Compoziția per ml [mg]	Funcția excipientului
Compusul A	61.75	
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)	3.83	stabilizator
Etanol, anhidru	94.39	solvent
Clorură de sodiu	4.00	stabilizator
Apă pentru injecții	9.58	solvent
Propilen glicol	851.41	solvent

Prepararea solventului în vrac

Apă pentru injecție urmată de etanol anhidru, apoi DMPG-Na sunt încărcate într-un vas și agitate pentru a umezi pulberea de DMPG-Na. Se adaugă apoi aproximativ un sfert din propilenglicol, iar amestecul este agitat și încălzit. Se continuă agitarea și se menține temperatura timp de 90 de minute sau

până la dizolvarea completă a DMPG-Na. După dizolvarea completă, amestecul este apoi răcit la temperatura camerei, restul de propilenglicol este adăugat și amestecul este agitat până când pare omogen. Se adaugă apoi clorură de sodiu, iar amestecul este încălzit timp de 90 de minute sau până la dizolvarea completă a clorurii de sodiu. Soluția obținută este răcită la temperatura camerei.

5 **Prepararea de concentratului de medicament organic**

Vracul de solvent preparat așa cum este descris mai sus este încărcat într-un vas, se adaugă Compusul A și amestecul este agitat pentru a mezi pulberea Compusului A. Se continuă agitarea timp de 60 de minute sau până la dizolvarea completă a Compusului A.

10 Concentratul este filtrat printr-o membrană Pall Fluorodyne® II DFL sterilă de 0,2 μm în capsule Kleenpak™ KA3DFLP1G sau KA3DFLP1. După filtrare, concentratul de produs medicamentos organic rezultat (61,75 mg/ml) este transferat în flacoane sterile, depirogenate.

EXEMPLUL 2: Vehicul lipozomal pentru diluare

Excipient	Compoziția per ml [mg]	Funcția excipientului
Zaharoză	90	Agent de ajustare a tonicității
ePL, Lipoid E 80 S (fosfolipidă din ou)	100	solubilizator
L-Histidină	1.5	tampon
Acid clorhidric	Dacă este necesar pentru pH 6.5	Agent de ajustare a pH-ului
Hidroxid de sodiu	Dacă este necesar pentru pH 6.5	Agent de ajustare a pH-ului
Apă pentru injectare	Qs la 1 ml	solvent

15

Prepararea vehicolului lipozomal pentru diluare

Întrucât lecitina (ePL) este predispusă la oxidare, oxigenul este îndepărtat ori de câte ori este posibil din punct de vedere tehnic și materialele ar trebui să fie protejate printr-un strat de azot.

20 Apa pentru injectare, urmată de L-Histidină, sunt încărcate într-un vas și agitate până când L-Histidina este complet dizolvată. Zaharoza este încărcată și amestecul este agitat până când zaharoza este complet dizolvată. Se verifică pH-ul și se ajustează la $6,5 \pm 0,2$ prin adăugare de acid clorhidric IN sau soluție de hidroxid de sodiu IN, apoi soluția este agitată până la omogenizare. Amestecul se agită până se obține o dispersie omogenă.

Amestecarea în conductă

25 Dispersia obținută mai sus este agitată și transferată într-un alt vas printr-un omogenizator în linie (Kinematica MEGATRON MT-SV 1-45 M), reglat la un debit de 2-5 L/min. Amestecarea în linie este continuată până când vasul sursă este gol.

Omogenizarea la presiune înaltă

30 Vasul care conține dispersia de lecitină obținută mai sus este conectat la un omogenizator de înaltă presiune (Avestin Emulsiflex C 160) într-o buclă de recirculare, iar dispersia este răcită la 2-8 °C în timp ce se agită la 300 rpm. După punerea sub presiune a vasului la 0,5 bar, pompa este setată la viteza maximă și omogenizatorul de înaltă presiune amorsat cu supapa deschisă pentru a elimina aerul din sistem. Pompa de omogenizare de înaltă presiune este apoi setată la 60 Hz, debitul la 130-140 L/h și presiunea la 950 până la 1050 bar, iar omogenizarea la presiune înaltă se efectuează pentru 19 treceri (cca 7,5-8 ore), apoi la a 20-a trecere, conținutul vasului este transferat într-un alt vas prin omogenizatorul de înaltă presiune.

35 Se efectuează o prefiltrare cu un filtru PVDF (membrană de difluorură de poliviniliden) de 0,2 μm, iar soluția filtrată se păstrează la temperatura camerei. Apoi soluția este filtrată steril printr-un filtru gradat de sterilizare PVDF și apoi transferată în fiole sterile depirogenate prin tratament termic uscat.

40 Această formulare apoasă poate fi injectată sau perfuzată ca atare sau diluată cu soluții de perfuzie (de ex. 5 % Glucoză) înainte de a fi perfuzat.

EXEMPLUL 3A: Formulare pentru perfuzie

45 Concentratul organic din Exemplul 1 este amestecat cu vehiculul lipozomal din Exemplul 2 după cum urmează. Vehiculul lipozomal din Exemplul 2 este lăsat să se încălzească la temperatura camerei (adică 20 până la 25 °C) prin scoaterea acestuia din frigider cu cel puțin 30 de minute înainte de amestecare. Volumul total de vehicul lipozomal activ care va fi administrat pacientului poate fi determinat așa cum este indicat în Tabelul 3A.1 de mai jos. Vehiculul lipozomal conține lipozomi mici și este utilizat ca vehicul de solubilizare, capabil să dizolve Compusul A într-un mediu apos după amestecarea cu concentratul organic care cuprinde compusul A.

50

Tabelul 3A.1:

mg	#	ml	mg/ml	
30	1	4.0	0.12	
45	1	6.0	0.18	
180	1	24.0	0.72	
360	2	48.0	1.44	
540	3	72.0	2.16	
720	4	96.0	2.88	
900	5	120.0	3.60	
1080	6	144.0	4.32	
1260	7	168.0	5.04	
1400	8	186.7	5.60	
X [mg]	De determinat în baza dozei care urmează a fi administrată și conținutului nominal al Compusului A de 180 mg/ fiolă de produs medicamentos (Compusul A concentrat pentru perfuzie)	= X[mg]/7.5 mg/ml	Vezi mai sus. Selectați dimensiunea seringii/gradare a cea mai apropiată de valoarea volumului total al vehicolului lipozomal activ, prezentat în tabel	= X [mg] /250 ml

5 O fiolă de concentrat organic al Compusului A (185,25 mg [inclusiv surplusul] Compus A în 3 mL) este combinat cu o fiolă de vehicul lipozomal (2,1 grame de Lipoid E 80 S în 21 mL), pentru a obține un volum care poate fi extras de 24 mL de vehicul lipozomal activ cuprinzând Compusul A care conține un total de 180 mg de Compus A). Pentru un pacient, poate fi nevoie să fie pregătite mai multe flacoane. Trebuie pregătit un număr suficient de fiole cu vehicul lipozomal activ pentru a fi administrate pacientului.

10 Concentratul organic al Compusului A (3 mL) este extras aseptice și precis și injectat rapid într-o fiolă de vehicul lipozomal și amestecat imediat prin inversarea fiolei de > 40 de ori. Tulburarea inițială va dispărea. Formularea de vehicul lipozomal activ rezultată va fi puțin mai tulbură în comparație cu vehiculul lipozomal pentru diluare. Trebuie să fie fără particule vizibile după amestecare. Dacă pacientului trebuie să i se administreze mai mult de 180 mg de Compus A, etapa de adăugare și amestecare se repetă după cum este necesar.

15 Volumul total de soluție de glucoză care trebuie îndepărtat dintr-o pungă de perfuzie este apoi calculat (de exemplu, utilizând Glucoză 5 % Ecobag sau Glucoză 5 % Ecoflac). Acest volum este același cu volumul vehicolului lipozomal activ, așa cum este prezentat în Tabelul 3A.1. Volumul calculat de soluție de glucoză este extras aseptice și precis din punga de perfuzie (și aruncat).

20 Volumul calculat de vehicul lipozomal activ (conținând Compusul A) este extras aseptice și precis dintr-una sau mai multe fiole și injectat în punga de glucoză preparată mai sus și amestecat bine prin inversarea pungii de cel puțin 10 ori. Dacă este necesar mai puțin de un multiplu de 180 mg de Compus A, reziduul din fiole trebuie aruncat.

25 Punga de perfuzie pregătită pentru perfuzie, trebuie inspectată vizual pentru pulberi în suspensie. Conținutul pungii poate apărea opalescent sau ușor tulbură, în funcție de concentrația de Compus A. Dacă particulele sunt vizibile, punga este aruncată și se prepară o nouă pungă de perfuzie.

Compusul A este ușor sensibil la lumină, așa că punga de perfuzie este plasată într-o husă protectoare de lumină.

Un exemplu de procedură este următorul. Pungile de perfuzie proaspăt pregătite se păstrează

până la 5 ore la temperatura camerei (adică 20 până la 25°C) plus până la 8 ore la condiții de refrigerare (2 până la 8°C), care include timpul real de perfuzie. Dacă este păstrată la temperatura camerei 20 până la 25 °C, soluția perfuzabilă diluată din punga de perfuzie poate fi preparată și perfuzia poate fi începută în două ore de la preparare și administrată la temperatura camerei controlată.

Dacă soluția intravenoasă nu este administrată imediat, soluția poate fi refrigerată la 2 până la 8 °C doar pentru mai puțin de 8 ore. Dacă soluția preparată este refrigerată înainte de administrare, punga poate fi adusă la temperatura camerei înainte de administrare. Formularea de perfuzie care conține concentrația necesară de produs medicamentos Compus A poate fi perfuzată printr-o linie de perfuzie și un filtru în linie de 1,2 μm după ce punga de perfuzie este amplasată cât mai aproape de cateter.

EXEMPLUL 3B: Formulare pentru perfuzie

Folosind aceeași procedură ca în exemplul 3A, vehiculul lipozomal din Exemplul 2 a fost amestecat cu o soluție organică cu următoarea compoziție:

Descriere	Compiziția per ml [mg]	Funcția Excipientului
Compusul A	100	
Lipoid E 80 S	18.54	stabilizator
Propilen glicol	410.73	solvent
Etanol	410.73	solvent

Următoarele rapoarte de amestecare pot fi utilizate:

Concentrația necesară de Compus A (mg/ml)	Volumul necesar al formulării lipozomale active (ml)	Volumul soluției organice (ml)	Volumul vehicolului lipozomal (ml)
0.00	8065	0.00	80.00
0.30	83.5	0.20	64.80
0.60	80	0.50	83.00
0.75	80	0.60	79.40
1.50	80	1.20	78.80
2.50	80	2.00	78.00
3.00	80	2.40	77.60
3.75	80	3.00	77.00
5.00	80	4.00	76.00
7.50	80	6.00	74.00

EXEMPLUL 4: Eficacitatea formulării lipozomale a Compusului A în modelul de xenogrefă cu leucemie mieloidă acută MV4; 11 la șobolani nuzi utilizând un program de administrare intravenoasă o dată pe săptămână

Metode

Tabelul 4.1: Compoziția solventului organic utilizată pentru prepararea soluției de dozare pentru grupul de vehicule:

Ingredient	Compoziția per ml [mg]
Lecitină de ou Lipoid 80 S	20
Propilen glicol	443.0
Etanol	443.0

Tabelul 4.2: Compoziția vehicolului lipozomal utilizat pentru prepararea soluției de dozare pentru grupul de vehicule:

Ingrediente	Compoziția per ml [mg]
Lecitină de ou Lipoid 80 S	100
Zaharoză	90
L-Histidină	1.552
Apă pentru injecție	q.s. la 1.00 ml

Vehiculul lipozomal a fost obținut utilizând componentele din Tabelul 4.2 și metodele descrise aici în Exemplul 2. Soluția organică (Tabelul 4.1) a fost amestecată cu vehiculul lipozomal în raport de

1:32,33 (v/v) și utilizată pentru a doza grupul de vehicul la 10 mL/kg.

Acest studiu a evaluat activitatea antitumorală și tolerabilitatea Compusului A într-o formulare pe bază de lipozomi după perfuzie intravenoasă în MV4;11 la șobolani nuzi purtători de tumoare. Experimentele au fost efectuate pe femele de șobolani nuzi Crl:NIH-Foxnlnru (Charles River).

5 Linia celulară de leucemie mieloidă acută umană (AML) MV4;11 luc a fost stabilită din celulele parentale MV4;11 care au fost derivate de la un pacient. Celulele parentale MV4;11 au fost obținute din banca de celule din cadrul Colecției germane de microorganisme și culturi de celule (DSMZ). Celulele MV4;11 luc au fost utilizate pentru toate studiile *in vivo* și au fost cultivate în mediu RPMI-1640 (BioConcept Ltd. Amimed, # 1-41FO11) suplimentat cu 10 % FCS (GE Health Care Life Sciences, # H30071.03) 4 mM L-glutamină (BioConcept Ltd. Amimed, #5-10K00-H), 0,6 mg/ml geneticină (Life Technologies, # 10131-027) la 37 °C într-o atmosferă de 5 % CO₂ în aer. Celulele au fost menținute între 0,2 li 1.1x10⁶ celule/mL. Pentru a stabili celulele xenogrefelor MV4;11 luc au fost recoltate și resuspendate în HBSS (Gibco, # 14175) și amestecate cu Matrigel (BD Bioscience, #354234) (1:1 v/v) înainte de a injecta 200 μL care conține 1x10⁷ celule subcutanat în flancurile drepte ale animalelor care au fost anesteziate cu izofluran. Cu douăzeci și patru de ore înainte de inocularea celulelor, toate animalele au fost iradiate cu 5 Gy timp de 2 minute folosind un iradiator ^γ.

Creșterea tumorii a fost monitorizată în mod regulat după inocularea celulelor și animalele au fost împărțite în grupuri de tratament atunci când tumorile lor au atins volumul adecvat. Dimensiunea tumorii, în mm³, a fost calculată din: (LxW² x π/6) unde W=lățimea și L =lungimea tumorii.

20 Animalele purtătoare de tumori au fost plasate în grupuri de tratament (n=5) cu un volum mediu al tumorii de aproximativ 450 mm³. Animalele au fost apoi tratate cu vehiculul sau formularea Compusului A la o doză de 10 și 30 mg/kg.

25 Compusul A a fost formulat în formulare pe bază de lipozomi utilizând concentratul de medicament organic (descriș în Exemplul 1) și vehiculul (descriș în Exemplul 2 de aici). Soluțiile de dozare au fost formate prin amestecarea produsului din Exemplele 1 și 2 la 1:7.236 (v/v), apoi diluarea suplimentară a acestui amestec prin adăugarea de 5 % glucoză la 1:6.50 (v/v) pentru o doză de 10 mg/kg și 1:1.50 (v/v) pentru doza de 30 mg/kg.

30 Vehiculul și Compusul A au fost administrate o dată pe săptămână (QW) prin perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute în vena laterală a cozii la 10 ml/kg. Pentru a administra perfuzia animalele au fost anesteziate cu izofluran/O₂ timp de aproximativ 20 de minute. Volumul tumorii a fost măsurat folosind șublere de 2-3 ori pe săptămână. Animalele au fost cântărite de 2-3 ori pe săptămână și examinate frecvent pentru semne evidente ale oricăror efecte adverse.

35 Datele privind modificarea tumorii și a greutatei corporale au fost analizate statistic folosind GraphPad Prism 7.00 (Programul GraphPad). Dacă variațiile datelor au fost distribuite în mod normal, datele au fost analizate utilizând testul ANOVA unidirecțional cu testul Dunnett post-hoc pentru compararea tratamentului față de grupul de control. Testul post-hoc Tukey a fost utilizat pentru compararea intragrup. În caz contrar, a fost folosit testul post-hoc al lui Kruskal-Wallis Dunn. Când este cazul, rezultatele sunt prezentate ca medie ± SEM.

Ca măsură a eficacității, valoarea %T/C este calculată la sfârșitul experimentului conform:

$$(\Delta \text{umor volume}^{\text{treated}} / \Delta \text{umor volume}^{\text{control}}) * 100$$

45 Regresia tumorală a fost calculată după cum urmează:

$$-(\Delta \text{umor volume}^{\text{treated}} / \text{umor volume}^{\text{treated at start}}) * 100$$

50 unde volumele tumorale Δ reprezintă volumul mediu al tumorii în ziua evaluării minus volumul mediu al tumorii la începutul experimentului.

Rezultatele: Eficacitatea și durabilitatea

55 Formularea Compusului A pe bază de lipozomi a prezentat o eficacitate semnificativă legată de doză după administrarea perfuziei. O doză de perfuzie de 10 mg/kg QW a indus răspuns antitumoral maxim după prima doză (regresie de 61% în ziua 3 după începerea tratamentului) și răspunsul a fost atenuat în fiecare doză ulterioară, ducând la o creștere treptată a volumului tumorii cu timpul. În ziua 24 (ultima zi de măsurare a volumului tumorii în grupul de vehicul) regresia a fost de 6 % după o doză de 10 mg/kg QW (p < 0,05 comparativ cu grupul de vehicul). După perfuzia a 30 mg/kg de formulare lipozomală de Compus A QW timp de 2 săptămâni, regresia completă (CR) a fost realizată în toate xenogrefele MV4;11 în ziua 13 după începerea tratamentului. Regresia completă a fost menținută la toate animalele până în ziua 21, după care s-a observat recidiva tumorii la 3 animale și 2 animale nu au

prezentat nicio creștere a tumorii timp de încă 60 de zile după atingerea CR. În ziua 25 după începerea tratamentului cu 30 mg/kg, volumul mediu al tumorii a prezentat o regresie de 92 % ($p < 0,05$ comparativ cu grupul de vehicul). Pe baza modificărilor greutateii corporale, ambele prize de dozare ale formulării lipozomale au fost bine tolerate. Rezultatele sunt prezentate în figurile 1 și 2.

EXEMPLUL 5: Date de stabilitate pentru compoziția din Exemplul 1

S-a investigat stabilitatea compoziției din Exemplul 1, Compusul A 185.25 mg în 3,0 ml, prin testarea perioadelor de depozitare de până la 3 luni și a fotostabilității.

5.1 Testare la 5 °C/RH de mediu (umiditate relativă)

Pe parcursul a 3 luni de depozitare în fiole la condiții de 5°C/RH ambiantă, Exemplul 1 compoziția Compusului A 185.25 mg/3,0 ml s-a observat a fi stabil din punct de vedere fizic și chimic.

5.2 Testare la 25 °C/60 % RH

Pe parcursul a 3 luni de depozitare în fiole la condiții de 25°C/60 % RH, Exemplul 1 Compoziția Compusul A 185.25 mg/3,0 ml s-a observat a fi stabil din punct de vedere fizic.

Nu s-au observat modificări semnificative timp de 3 luni. Au fost observate niveluri crescute de atropizomer nedorit. Toate rezultatele au rămas în limitele specificațiilor.

5.3. Testare la 40 °C/75 % RH

Pe parcursul a 3 luni de depozitare în fiole la condiții de 40°C/75 % RH, Exemplul 1 Compoziția Compusul A 185.25 mg/3,0 mL s-a observat a fi stabil din punct de vedere fizic. Nu s-au observat modificări semnificative timp de 3 luni, cu excepția nivelurilor crescute de atropizomer nedorit în timp. Toate rezultatele au fost în limitele specificațiilor după 1,5 luni.

5.4. Fotostabilitate

În timpul testului de fotostabilitate în fiole, s-a observat că Compusul A 185,25 mg/3,0 ml de compoziție din Exemplul 1 nu este stabil din punct de vedere chimic sau fizic. Toate rezultatele pentru proba protejată de expunerea la lumină au fost înregistrate în limitele specificate.

Concluzii

Au fost obținute date de stabilitate satisfăcătoare timp de 3 luni la 5 °C/RH ambiantă și 25 °C/60% RH și 1,5 luni la 40 °C/75% RH. Datele de stabilitate disponibile indică o stabilitate satisfăcătoare a compoziției Compusului A din Exemplul 1 de 185,25 mg/ 3,0 mL. Protecția împotriva luminii va fi necesară.

EXEMPLUL 6: Date de stabilitate pentru compoziția Exemplului 2

A fost investigat stabilitatea compoziției vehiculului din Exemplul 2 (21,7 ml), prin testarea unor perioade de depozitare de până la 3 luni și a fotostabilității.

6.1 Testare la 5 °C/RH ambiantă

Nu au fost constatate modificări în aspectul recipientului, aspectul conținutului și cuantificarea fosfolipidelor până la 3 luni păstrate la 5 °C, în comparație cu rezultatele inițiale. Nu au fost observate modificări semnificative pentru pH sau dimensiunea particulelor.

6.2. Testare la 25 °C/60 % RH

Nu au fost constatate modificări în aspectul recipientului și aspectul conținutului păstrat până la 3 luni la temperaturi de 25 °C, în comparație cu rezultatele inițiale. Respectiv, pH-ul inițial de 6,6 a scăzut la pH 6,3 timp de 3 luni. Nu au fost constatate modificări semnificative pentru dimensiunea particulelor prin spectroscopie de corelație cu fotoni și cuantificare a fosfolipidelor până la 3 luni. Particulele subvizibile au crescut, totuși valorile au rămas în intervalele de acceptare.

6.3. Testare la 40 °C/75 % RH

Nu au fost constatate modificări în aspectul recipientului și aspectul conținutului păstrat până la 3 luni la temperaturi de 40 °C, în comparație cu rezultatele inițiale. S-au constatat modificări ușoare ale pH-ului, care a scăzut ușor de la pH inițial de 6,6, la 6,3 după 3 luni de păstrare la temperaturi de 40 °C. Nu au fost constatate modificări semnificative pentru dimensiunea particulelor prin spectroscopie de corelație cu fotoni și cuantificare a fosfolipidelor până la 3 luni de depozitare la 40 °C. Au fost observate diferențe semnificative în testarea particulelor subvizibile. Totuși, aceste condiții sunt considerate condiții de stres în comparație cu depozitarea pe termen lung la 5°C.

6.4. Fotostabilitatea

Testarea de fotostabilitate a fost efectuată cu produsul într-o fiolă de sticlă și comparat cu o fiolă protejată de lumină într-o cutie de carton. În studiul de fotostabilitate nu s-au constatat modificări semnificative ale parametrilor de aspect a recipientului, aspectul conținutului, pH-ul de soluție, particule vizibile și cuantificarea fosfolipidelor după depozitare.

Concluzii

Au fost demonstrate date de stabilitate satisfăcătoare pentru condiții pe termen lung de 5 °C și condiții accelerate de 25 °C/60 % RH până la 3 luni. Au fost prezentate date de stabilitate satisfăcătoare pentru condiții accelerate la 40 °C/75 % RH până la 1,5 luni, limitate de rezultatele subvizibile ale particulelor. Nu au fost observate modificări privind aspectul recipientului, aspectul conținutului și dimensiunea particulelor pentru toate condițiile de depozitare până la 3 luni. Valorile pH-ului au fost stabile și în intervalul de specificații pentru toate condițiile de depozitare. Au fost arătate date de stabilitate satisfăcătoare la condiții pe termen lung de 5 °C/RH ambiental. Vehiculul este considerat a fi fotostabil.

EXEMPLUL 7: Test de eliberare in vitro, Compus A: eliberarea Compusului A de la lipozomii mici la un acceptor care cuprinde un exces de lipide prezente sub formă de vezicule multilamelare mari (MLV)

) Scopul acestui experiment a fost de a investiga viteza de eliberare a Compusului A de la vezicule unilamelare mici (SUV; folosit aici ca sistem purtător de medicament, vezi Exemplul 3A) la vezicule multilamelare mari (MLV) constând din fosfolipide de ou și utilizate ca acceptor lipofil pentru medicamentul eliberat (vezi Shabbits J. A., Chiu G. N. și Mayer L. D. "Development of an in vitro drug release assay that accurately predicts in vivo drug retention for liposome-based delivery systems" Journal of Controlled Release 2002, 84(3), 161-170).

Pregătirea și efectuarea studiului de eliberare folosind vezicule multilamelare în calitate de acceptor

Pregătirea și caracterizarea MLV-urilor

Veziculele multilamelare au fost preparate prin utilizarea metodei Film-Hydration. Pe scurt, fosfolipidele de ou (Lipoid E 80 S) au fost cântărite și dizolvate complet în solvent organic (EtOH/DCM la 4:1 v/v) pentru a asigura un amestec omogen al tuturor componentelor.

Apoi, solventul organic a fost îndepărtat utilizând evaporare rotativă (prima etapă: 200 mbar, 50 °C, 2 ore; a doua etapă: 30 mbar, 50 °C, 45 minute) pentru a produce o folie lipidică omogenă. Pentru a asigura îndepărtarea completă a solventului organic, flaconul a fost spălat cu azot. Apoi, folia a fost rehidratată folosind soluție salină tamponată cu fosfat (PBS, pH 7,4) producând MLV-uri și după rehidratarea completă, MLV-urile au fost expuse la ultrasonificare timp de 15 minute.

Pentru ca MLV-urile să fie resuspendate în același sistem de protecție ca și SUV-urile, suspensia a fost centrifugată timp de 10 minute la 14.000 g, supernatantul (PBS) a fost îndepărtat și înlocuit cu zaharoza de histidină.

Formulările MLV au fost caracterizate pe baza dimensiunii lor prin difracția cu laser folosind un sistem HELOS K (SympaTec) după o diluare de 1:5000 folosind PBS dând valori X_{10} , X_{50} și X_{90} .

X_{10} = dimensiunea particulelor care corespunde la 10% din distribuția cumulativă a dimensiunilor reduse, x_{50} = dimensiunea medie a particulelor (adică, 50 % dintre particule sunt mai mici și 50 % dintre particule sunt mai mari) și X_{90} = dimensiunea particulelor corespunzătoare cu 90 % din distribuția cumulativă a dimensiunilor reduse.

Tabelul 7.1: Distribuția dimensiunii MLV-urilor

Formularea	Dimensiune μm		
	X_{10}	X_{50}	X_{90}
MLV încărcat cu PBS (100 % ePL) în PBS	2.98	5.79	11.56

Studiu de eliberare folosind MLVs

Pentru studiul de eliberare folosind MLV-uri, a fost utilizat următoarea configurație pentru toate experimentele:

SUV-urile (donatorul) au fost amestecate cu MLV-urile (acceptor) într-un flacon Erlenmeyer de 25 ml cu un dop sub agitare (500 rpm) în diferite rapoarte (1:40, 1:100, 1:200, 1:500; SUV:MLV v/v). Probele de 1 ml au fost prelevate la diferite intervale de timp și imediat centrifugate (1400 rpm, 10 minute) pentru a separa MLV-urile de SUV-urile pentru procesare ulterioară. Figura 3 de aici este o schemă care ilustrează principiul testului de eliberare bazat pe MLV.

Apoi, porțiunea MLV a fost îndepărtată prin aspiraie și 50 μ l din porțiunea SUV au fost amestecate cu 450 μ l de ACN:H₂O pentru prepararea probei HPLC. Proba a fost apoi centrifugată (14'000 rpm, 10 minute), supernatantul a fost filtrat folosind un filtru de 0,22 μ m și injectat în HPLC pentru analiză.

5 **Metoda cromatografiei de lichide de înaltă performanță pentru Compusul A**

Un sistem de cromatografie de Lichide de Înaltă Performanță (HPLC) cu detecție UV, care include următoarele setări de echipamente și sisteme de solvenți:

<i>Instrumentul</i>	Shimadzu LC2010C HT
<i>Coloana</i>	Waters Symmetry Shield, RP18, 3,5 μ m, 3 x 150 mm
<i>Condiția coloanei</i>	45 °C
<i>Faza mobilă</i>	A) ACN:H ₂ O:FA:NH ₄ OH (20:80:1:0.4) B) ACN:H ₂ O:FA:NH ₄ OH (80:20:1:0.4)
<i>Gradient de solvent</i>	Gradient cu mai multe etape
<i>Fluxul solventului</i>	1.0 mL/min
<i>Presiune</i>	maxima 270 ba
<i>Eșantın automat</i>	Probele au fost injectate folosind un autodozator
<i>Detector UV</i>	Detector UV HPLC-UV setat la 210 nm și 245 nm

10 **Gradient de solvent pentru HPLC**

Retenție (min)	Flux (ml/min)	% A	% B
0	1	40	60
0	1	40	60
1	1	40	60
4	1	100	0
4.1	1	40	60
5	1	40	60

Testul de eliberare a compusului A utilizând MLV

15 Eliberarea Compusului A a fost măsurată folosind MLV-uri ca compartiment receptor. Aici, SUV-urile încărcate cu Compus A (7,5 mg/ml) au fost adăugate la aceste MLV-uri în diferite rapoarte (v/v). Figura 4 prezintă profilul de eliberare al Compusului A de la SUV la 100 % ePL la diferite rapoarte SUV:MLV (v/v).

20 Notă: Pentru toate experimentele de eliberare a MLV, concentrația maximă (maxC = 100 %) a fost obținută prin diluarea SUV-urilor încărcate cu 7,5 mg/ml de la 1 la 40, 1 la 100, 1 la 200 sau 1 la 500 (v/v) în tampon de zaharoză Histidină în loc de MLV.

25 Folosind acest tip de configurare experimentală, a fost observată o eliberare foarte rapidă a Compusului A de la SUV la MLV-urile acceptoare. Aici, pentru diluarea de la 1 la 40, numai aproximativ 44 % din cantitatea inițială de Compus A aplicată a fost detectabilă în porțiunea SUV a probei după numai 2 minute. Prin urmare, ~60% fuseseră deja eliberați sau transferați în porțiunea MLV acceptor în
30 acest moment. Mai mult decât atât, creșterea factorului de diluare (1:100, 1:200, 1:500 SUV:MLV v/v) doar a accelerat și a crescut eliberarea medicamentului, deoarece la t = 2 minute, diluare de la 1 la 100 a demonstrat o eliberare de ~70 %, diluarea de la 1 la 200 ~ 80 %, iar pentru diluarea de la 1 la 500 aproape 90 % din cantitatea totală de medicament nu au mai fost detectabile în SUV-uri la t = 2 minute și, prin urmare, au fost eliberate în compartimentul acceptor.

Concluzie

35 A fost demonstrat un profil de eliberare rapidă a Compusului A cu până la 90% din substanța medicamentoasă eliberată după numai 2 minute. Datele arată că lipozomii nu rețin fizic Compusul A încapsulat în prezența excesului de lipide, dar că există o redistribuire rapidă a Compusului A în toate lipidele prezente în timpul incubăției. *In vivo* se așteaptă un comportament comparabil. Formularea oferă un echilibru deosebit de favorabil al solubilizării eficiente a Compusului A, cu de dorit un profil de eliberare rapidă al Compusului A.

EXEMPLUL 8: Compoziție organică concentrată conținând Compusul A și PEG300, varianta 1

40

Compoziție	Compoziție per ml [mg]	Funcția excipientului
Compusul A	60	
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-	4	stabilizator

glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)		
Etanol	94	solvent
PEG300	224	solvent, stabilizator
Propilen glicol	728	solvent

Compoziția poate fi realizată folosind o metodă similară cu Exemplul 1, sau folosind metode bine cunoscute persoanelor calificate.

5 **EXEMPLUL 9: Compoziție organică concentrată conținând Compusul A și PEG300, varianta 2 [0220]**

Compoziție	Compoziție per ml [mg]	Funcția excipientului
Compusul A	60	
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)	4	stabilizator
Etanol	79	solvent
PEG300	224	solvent, stabilizator
Propilen glicol	792	solvent

Compoziția poate fi realizată folosind o metodă similară cu Exemplul 1, sau folosind metode bine cunoscute persoanelor calificate.

10

EXEMPLUL 10: Compoziție organică concentrată conținând Compusul A și PEG300, varianta 3

Compoziție	Compoziție per ml [mg]	Funcția excipientului
Compusul A	60	
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)	2	stabilizator
Etanol	94	solvent
PEG300	224	Solvent, stabilizator
Propilen glicol	851	solvent

Compoziția poate fi realizată folosind o metodă similară cu Exemplul 1, sau folosind metode bine cunoscute persoanelor calificate.

15

EXEMPLUL de referință 11: Compoziție organică concentrată conținând Compusul A, fără stabilizator împotriva gelificării

Compoziție	Compoziție per ml [mg]	Funcția excipientului
Compusul A	60	
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)	4	stabilizator
Etanol	94	solvent
Propilen glicol	851	solvent

20

Compoziția poate fi realizată folosind o metodă similară cu Exemplul 1, sau folosind metode bine cunoscute persoanelor calificate.

EXEMPLUL 12: Examinarea stabilității fizice a concentratelor organice din Exemplele 1, 8 până la 10

25

Examinarea stabilității fizice a fost evaluată folosind două metode separate: a) rezistența la înșămânțare și b) stabilitatea exploratorie sub agitare continuă la 250 rpm la 2 °C. a. Un experiment de înșămânțare a fost efectuat prin adăugarea a ~ 1 μE dintr-o formulare gelificată (Compus A: 60 mg/ml, DMPG: 4,0 mg/ml, propilenglicol 851 mg/ml, etanol: 94 mg/ml: această soluție s-a gelificat atunci când este depozitată sub agitare la 2 °C) în concentratele limpezi din exemplele 1, 8 și 9. Probele au fost omogenizate prin agitare timp de 10 secunde și păstrate la frigider peste noapte la 2-8 °C. Exemplele 1, 8 și 9 nu au evidențiat gelificarea Compusului A la înșămânțare.

30

b. Experimentele exploratorii de stabilitate sub agitare continuă au fost efectuate prin plasarea a 2 ml din fiecare concentrat organic într-un tub de sticlă și agitarea omogenă la 250 rpm la 2 °C. După cum se arată în tabelul de mai jos, gelificarea nu a avut loc pentru formulările descrise în Exemplele 1, 8 până la 10, timp de 10 zile. După 13 zile, compoziția din Exemplul 1 sa gelificat, totuși formulările descrise în

5

	Exemplul 1	Exemplul 8	Exemplul 9	Exemplul 10	Exemplul de referință 11
48 ore	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	Gel alb ireversibil
1 săptămână	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	Gel alb ireversibil
10 zile	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	-
13 zile	Gel alb reversibil	Soluție limpede	Soluție limpede	Soluție limpede	-

În mod avantajos, formulările cuprinzând PEG300 au rezistat la gelificare în experimentul de agitare descris mai sus împreună cu rezistența la însămânțare. Gelificarea Exemplului 1 poate fi gestionată prin selectarea unei temperaturi de depozitare adecvate, de exemplu prin depozitare la

10

EXEMPLUL 13: Încărcare lipozomală folosind compozițiile concentrate din Exemplele 1, 8 până la 10

Încărcarea lipozomilor a fost testată la o scară de 23,7 ml, folosind aceeași abordare ca cea descrisă în Exemplul 3A.

15

Concentratul organic din Exemplele 8 până la 10 a prezentat caracteristici de încărcare a lipozomilor comparabile cu Exemplul 1. Exemplele 8 până la 10 au rezultat în formulări lipozomale cu turbiditate comparabilă cu cele rezultate din Exemplul 1.

	Concentrat de formulare lipozomală din Exemplul 1	Concentrat de formulare lipozomală din Exemplul 8	Concentrat de formulare lipozomală din Exemplul 9	Concentrat de formulare lipozomală din Exemplul 10
Dimensiune, nm	54.3	58.3	54	62.6
PDI	0.287	0.298	0.283	0.282
Transmisie %	71.2	72.9	72.2	70.7
Dimensiunea, nm, calculată după cum este menționat aici; PDI: Indice de polidispersie				

Pentru a facilita încărcarea lipozomală din Exemplul 8 și Exemplul 9, a fost examinată încărcarea cu ace de 19 G și a fost comparată cu un ac de 21 G. Utilizarea acului de 19 G a dus la particule de dimensiuni puțin mai mici și o turbiditate puțin mai mică în comparație cu injecția cu acul de 21 G.

20

EXEMPLUL 14: Stabilitatea fizică a formulărilor concentrate organice placebo

Formulările placebo (fără Compusul A) au fost testate la -20°C; o condiție extremă care poate accelera posibilă precipitare a componentelor formulării. Stabilitatea fizică a concentratelor organice placebo descrise mai jos a fost examinată până la 17 zile.

25

Compoziție mg/ml	Exemplul de Placebo 1	Exemplul de Placebo 8	Exemplul de Placebo 10
Propilen glicol	851	728	728
Etanol	94	94	94
DMPG-Na (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu)	4	4	2
PEG300	0	224	224
NaCl	4	0	0
Apă	10	0	0

30

Observații	Exemplul de Placebo 1	Exemplul de Placebo 8	Exemplul de Placebo 10
48 ore	turbure	transparent	transparent
6 zile	precipitat	transparent	transparent
10 zile	precipitat	transparent	transparent
17 zile	precipitat	transparent	transparent

Precipitarea a fost observată în compoziția placebo din Exemplul 1. Compoziția placebo din Exemplele 8 și 10 a rămas clară și nu s-a observat nicio precipitare în timpul experimentului.

EXEMPLUL 15: Stabilitatea chimică a concentratelor organice active din Exemplele 1,8 și 9

5 Stabilitatea chimică a compusului activ din formulările din Exemplele 1, 8 și 9 a fost testată, în special cu scopul de a investiga nivelurile de impurități rezultate din degradarea oxidativă și formarea atropizomerului nedorit.

10 **Produse de identitate, testare și degradare prin HPLC**

Reactivi principali

acetonitril

etanol

Acid formic

Hidroxid de amoniu 25%

H₂O₂ 30 %

Apă

Hidroxid de amoniu diluat

Diluant

Materiale

Articole din sticla

Echipament

Aparate

Coloana

Echipament adițional

Condiții pentru cromatografie

Mod de separare

Faza mobilă A

Faza mobilă B

Metoda RP HPLC cu împerechere de ioni și reactivi de detectare UV

Gradul gradientului, adică Merck LiChrosolv No. 100030

Grad LC , e.g. Merck 1.00983

Grad LC , e.g. Prolabo No. 84865.260

Gradul analitic, adică Sigma No. 09860

Gradul analitic, adică Sigma No. 95313

Grad MilliQ sau HPLC

Într-o sticlă volumetrică de 50,0 ml, se introduc 2,5 ml hidroxid de amoniu 25 % și se completează la volum cu apă purificată.

etanol

Se vor folosi articole din sticla de chihlimbar

Sistem HPLC cu gradient de eluție și detector UV, de ex. Agilent 1290 cu detector UV sau echivalent Etichetă/Acquity BEH C18

Lungime: 100 mm, diametru interior: 2.1 mm

Dimensiunea particulelor: 1.7 μm

Baie cu ultrasunete, balanță analitică, microbalanța

Gradient

Apa+ acetonitril+acid formic, 95+5+0.02 (v/v/v) fracțiune apoasă pH= 4.9, ajustat cu hidroxid de amoniu.

Se adaugă 200 ml de acid formic la 950 ml de apă. Se ajustează pH-ul la 4,9 folosind hidroxid de amoniu diluat. Se adaugă 50 ml de acetonitril.

Apa+ acetonitril+acid formic, 95+5+0.02 (v/v/v) fracțiune apoasă pH= 4.9, ajustat cu hidroxid de amoniu.

Se adaugă 200 ml de acid formic la 50 ml de apă. Se ajustează pH-ul la 4,9 folosind hidroxid de amoniu diluat. Se adaugă 950 ml de acetonitril.

Pot fi utilizate volume diferite atâta timp cât raportul de volum rămâne același.

Tabel cu gradiente

Timp [min]	Faza A [%]	Faza B [%]
0.0	100	0
2.0	100	0
3.0	60	40
11.0	52	48
14.0	10	90
14.3	100	0
16.0	100	0

Ratele debitului

0.6 ml/min

Detectare

UV 210 nm

Temperatura coloanei

40 °C

Autoprelevare

2-8 °C

Temperatura

Injecție cu solvent de spălare

Etanol folosind portul de spălare cu minim 10 secunde volumul de injectare 5 μl din soluțiile de testare și de referință,

Volum de injecție

echivalent cu aproximativ 1,0 μg de

denumirea substanței medicamentoase în soluția de referință

Compoziția	Interval de timp (săptămâni)	Temp °C	Atropoziom indezirabil, %	Ox1 %	Ox2 %	SUM DPs
Exemplul 8	6	5	<0.1	<0.1	<0.1 (0.06*)	<0.1
		40	3.78	<0.1 (0.04*)	0.13	0.13
Exemplul 8	8	5	<0.1	<0.1	<0.1 (0.05*)	<0.1
		40	4.86	<0.1	0.18	0.28
Exemplul 9	6	5	<0.1	<0.1	<0.1 (0.07*)	<0.1
		40	3.53	<0.1 (0.02*)	0.11	0.11
Exemplul 9	9	5	<0.1	<0.1	<0.1 (0.04*)	<0.1
		40	4.42	<0.1	0.14	0.14
Exemplul 1	6	5	1.54	<0.1	<0.1 (0.05*)	<0.1
		40	4.63	<0.1	<0.1 (0.04*)	<0.1
Exemplul 1, Exemplul 1, preparat imediat	8	5	1.62	<0.1	<0.1 (0.04*)	<0.1
		40	6.06	<0.1	<0.1 (0.05*)	<0.1
	5	5	1.62	<0.1	<0.1 (0.04*)	<0.1
		40	2.82	<0.1	<0.1 (0.06*)	<0.1

Exemplul 1, preparat imediat	7	5	<0.1	<0.1	<0.1 (0.03*)	<0.1
		40	3.58	<0.1	<0.1 (0.05*)	<0.1
*Sub nivelul de raportare; % sunt exprimate ca % din zona de vârf; Ox1 și Ox2 sunt doi produși de degradare oxidative. Suma DP-urilor este suma produșilor de degradare, cu excepția atropoizomerilor, peste nivelul de raportare. Compoziția „Exemplul 1” a fost preparată cu 8 luni înainte de studiu, păstrată la 25°C până la începutul studiului. Compoziția „Exemplul 1, preparata imediat” a fost preparată chiar înainte de începerea studiului și plasată imediat la 5 °C și, respectiv, 40 °C.						

Produșii de degradare oxidativă sau redus în toate variantele de formulare de mai sus. Creșterea atropizomerului nedorit detectat a fost legată de temperatură și timp, dar nu a fost modificată de variantele de formulare testate.

- 5 O verificare vizuală nu a demonstrat nicio schimbare a culorii concentratului în niciuna dintre formulările testate mai sus.

Referințele citate în descriere

- 10 Lista de referințe citată de solicitant este doar pentru comoditatea cititorului. Aceasta nu face parte din certificatul European de brevet. Chiar dacă s-a avut mare grijă în compilarea referințelor, erorile sau omisiunile nu pot fi excluse și OEB își declină orice răspundere în acest sens.

Documente de brevet citate în descriere

- 15 WO 2015097123 A

Literatură neautorizată citată în descriere

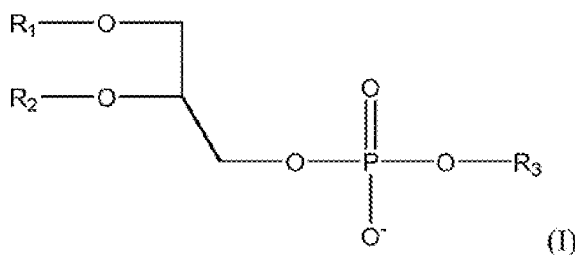
- VAN HOOGEVEST P. ; XIANGLI L. ; ALFRED F. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective. Expert Opinion on Drug Delivery, 2011, vol. 8 (11), 1481-1500
- 20 SHABBITS J. A. ; CHIU G. N. ; MAYER L. D. Development of an in vitro drug release assay that accurately predicts in vivo drug retention for liposome-based delivery systems. Journal of Controlled Release, 2002, vol. 84 (3), 161-170

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- SHABBITS J A ET AL: "Development of an in vitro drug release assay that accurately predicts in vivo drug retention for liposome-based delivery systems", JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 84, no. 3, 5 December 2002 (2002-12-05), pages 161-170, XP004395987, ISSN: 0168-3659, DOI: 10.1016/S0168-3659(02)00294-8 cited in the application
- WO-A1-2015/097123
- JING LI ET AL: "A review on phospholipids and their main applications in drug delivery systems", ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 10, no. 2, 28 September 2014 (2014-09-28), pages 81-98, XP055329343, ISSN: 1818-0876, DOI: 10.1016/j.ajps.2014.09.004

(57) Revendicări:

1. O compoziție de concentrat organic care cuprinde:
 - a. Compusul A care este 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia,
 - b. un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar, și
 - c. un stabilizator utilizat împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu.
2. O compoziție de concentrat organic conform revendicării 1, cuprinzând Compusul A care este (2*R*)-2-{{(5*Sa*)-5-{{3-clor-2-metil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il]oxi}}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.
3. O compoziție de concentrat organic conform revendicărilor 1 sau 2, în care Compusul A este moleculă liberă.
4. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1- 3, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este selectat dintre sare de sodiu sau de amoniu DMPG (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol sau dimiristoil fosfatidilglicerol), sare de sodiu POPG (1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3 [Fosfo-rac-(1-glicerol)]), sare de sodiu DOPS (1 ,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoserină), sare de sodiu DOPG (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]), DPPG (1,2-Dipalmitoil-sn-glicero-3[Fosfo-rac-(1-glicerol)]) sare de sodiu sau de amoniu, DSPG (1 ,2-Distearoil-sn-glicero-3[Phospho-rac-(1-glicerol)]) sare de sodium sau amoniu, sare de sodiu a acidului fosfatidic de soia (PA), sarea de sodiu a acidului fosfatidic de ou (PA), sare de sodiu a fosfatidilserinei de soia (PS), sare de sodiu fosfatidilglicerol (PG) din ou, soia fosfatidilglicerol (PG) sare de sodiu, fosfatidilinozitol (PI) sare de sodiu, lecitină de ou (de exemplu Lipoid E 80 S), lecitină de soia (de exemplu Lipoid S 75) și oleat de sodiu.
5. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-4, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar este 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol, sare de sodiu sau de amoniu, lecitină din ou (de exemplu Lipoid E 80 S), lecitină de soia (de exemplu Lipoid S 75) de preferință 1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-racglicerol, sare de sodiu.
6. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-5, în care stabilizatorul împotriva gelificării este clorură de sodiu.
7. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-5, în care stabilizatorul împotriva gelificării este PEG300.
8. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-7, cuprinzând în plus un solvent.
9. O compoziție de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-8, cuprinzând în plus un solvent selectat dintre propilenglicol și etanol, sau în special cuprinzând atât propilenglicol, cât și etanol.
10. O compoziție farmaceutică rezultată din amestecul de compoziție concentrată organic conform uneia dintre revendicările 1-9 și un vehicul lipozomal, în care vehiculul lipozomal menționat cuprinde un fosfolipid și un agent de ajustare a tonicității selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl.
11. O compoziție farmaceutică conform revendicării 10, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, sau fosfolipide sintetice.
12. O compoziție farmaceutică conform revendicărilor 10 sau 11, în care fosfolipida are următoarea formula



în care

- R₁ reprezintă C₁₀-C₂₄acil;
- R₂ reprezintă C₁₀-C₂₄acil, sau alternativ R₂ reprezintă hidrogen sau C₁₀-C₂₀acil;
- R₃ reprezintă hidrogen, 2-trimetilamino-1-etil, 2-amino-1-etil, C₁-C₄alchil, C₁-C₅alchil substituit cu carboxi, C₂-C₅alchil substituit cu carboxi și hidroxi, C₂-C₅alchil substituit cu carboxi și amino, o grupare inozitol sau o grupare gliceril; sau o sare a unui astfel de compus.

13. O compoziție farmaceutică conform uneia dintre revendicările 10-12, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou, lecitină de soia, POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină), și DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC (palmitoil oleoil fosfatidilcolină), DOPC (1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolină) și DMPC (1,2-Dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolină), în special POPC.

14. O compoziție farmaceutică conform uneia dintre revendicările 10, 11 sau 13, în care fosfolipida este selectată dintre lecitină de ou sau lecitină de soia cuprinzând cel puțin 70% fosfatidilcolină și în special este selectată dintre Lipoid E 80S.

15. O compoziție farmaceutică conform uneia dintre revendicările 10-14, în care agentul de ajustare a tonicității este selectat dintre zaharoză sau glicerină.

16. O compoziție farmaceutică lipozomală care cuprinde pe lângă lipozomi:

- a. Compusul A care este 2-{{5-{{3-clor-2-metil-4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]fenil}-6-(4-fluorfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il]oxi}-3-(2-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}fenil) acid propanoic sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
- b. un stabilizator împotriva gelificării, în care stabilizatorul utilizat împotriva gelificării este un polimer selectat dintre PEG300 și PEG400, sau un electrolit care este clorură de sodiu; și
- c. un stabilizator fosfolipidic încărcat negativ sau polar.

17. O compoziție farmaceutică lipozomală conform revendicării 16, cuprinzând:

- a. Compusul A așa cum este descris în revendicările 2 sau 3, și
- b. un stabilizator împotriva gelificării, așa cum este descris în oricare dintre revendicările 6 sau 7.

18. O compoziție farmaceutică lipozomală conform revendicării 16, în care stabilizatorul fosfolipidic încărcat negativ sau polar menționat aici este așa cum este descris în revendicările 4 sau 5.

19. O compoziție farmaceutică lipozomală conform uneia dintre revendicările 16-18, cuprinzând în plus un solvent.

20. O compoziție farmaceutică lipozomală conform revendicării 19, în care solventul menționat este selectat dintre propilenglicol și etanol, sau în special cuprinzând atât propilenglicol, cât și etanol.

21. O compoziție farmaceutică lipozomală conform uneia dintre revendicările 16-20, cuprinzând o fosfolipidă așa cum este descris în una dintre revendicările 11-14.

22. O compoziție farmaceutică lipozomală conform uneia dintre revendicările 16-21, de asemenea cuprinzând un agent de ajustare a tonicității, selectat dintre dextroză, glucoză, manitol, zaharoză, lactoză, trehaloză, glicerină și NaCl.

23. O compoziție farmaceutică conform uneia dintre revendicările 10-22 pentru utilizare ca medicament.

24. O compoziție farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 23, în care utilizarea menționată este aplicată în tratamentul cancerului, în special în care cancerul este selectat dintre cancerele vezicii urinare, creierului, sânelui și uterului, leucemii limfoide cronice, cancer de colon, esofag și ficat, leucemii limfoblastice, leucemie mieloidă acută, limfoame, de exemplu limfom cu celule B non-Hodgkin și limfom difuz cu celule B mari, melanoame, hemopatii maligne, de exemplu sindrom de mielodisplazie, mieloame, de exemplu mielom multiplu, cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer de prostată, cancer pancreatic și cancer pulmonar microcelular.

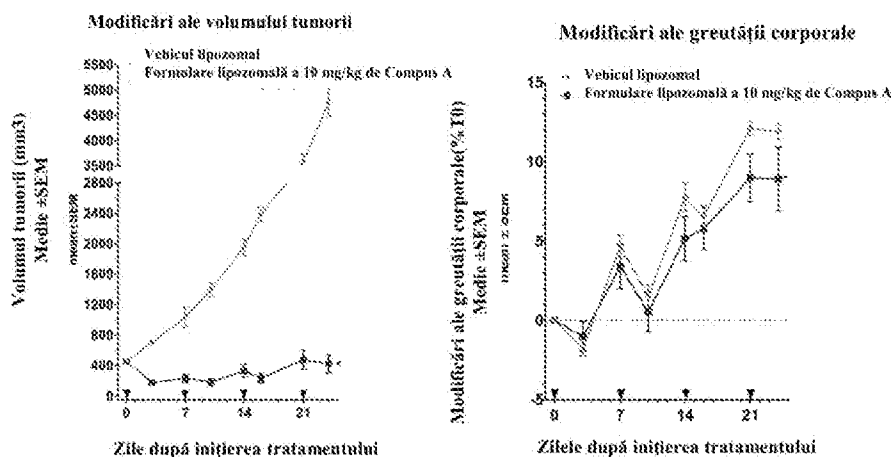
25. Utilizarea unei compoziții de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-9 pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul cancerului.

26. O combinație care cuprinde:
a. o compoziție farmaceutică conform uneia dintre revendicările 10-22, și
b. unul sau mai mulți agenți activi terapeutic, pentru utilizare simultană, secvențială sau separată.

27. Un kit care cuprinde:
a. Un vehicul lipozomal și
b. compoziția de concentrat organic conform uneia dintre revendicările 1-9.

Figura 1

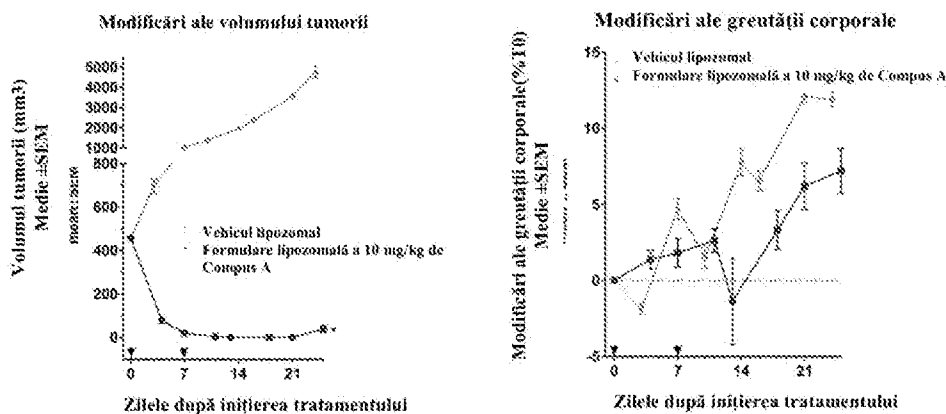
Eficacitatea și tolerabilitatea Compusului A formulat lipozomal după administrarea a 30 mg/kg QW la femele de șobolan nuzi purtând xenogrefe MV4;11 AML.



*p < 0.05, comparat cu grupul de vehicul (testul ANOVA unidirecțional cu testul Dunnett post-hoc)

Figura 2

Eficacitatea și tolerabilitatea Compusului A formulat lipozomal după administrarea a 30 mg/kg QW la femele de șobolan nuzi purtând xenogrefe MV4;11 AML.



*p < 0.05, comparat cu grupul de vehicul (testul ANOVA unidirecțional cu testul Dunnett post-hoc)

Figura 3

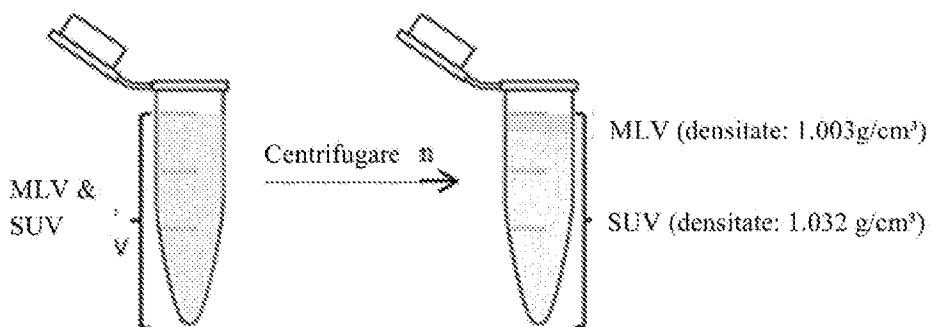


Figura 4

Profilul de eliberare al compusului A de la SUV la 100 % ePL (fosfolipide de ou) la diferite rapoarte SUV:MLV (v/v).

