



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015009280-2 B1



(22) Data do Depósito: 24/10/2013

(45) Data de Concessão: 31/05/2022

(54) Título: PREPARAÇÃO FARMACÉUTICA LIOFILIZADA DE MELFALANA FLUFENAMIDA, COMPOSIÇÃO E KIT DE COMBINAÇÃO DE PARTES

(51) Int.Cl.: A61K 31/216; A61K 9/19; A61K 47/26; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 26/10/2012 SE 1251211-7; 26/10/2012 US 61/719,184.

(73) Titular(es): ONCOPEPTIDES AB.

(72) Inventor(es): JACK SPIRA; FREDRIK LEHMANN.

(86) Pedido PCT: PCT SE2013051246 de 24/10/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/065751 de 01/05/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/04/2015

(57) Resumo: PREPARAÇÕES LIOFILIZADAS DE MELFALANA FLUFENAMIDA. A presente invenção é dirigida a preparações farmacêuticas liofilizadas compreendendo melfalana flufenamida, ou sais farmaceuticamente aceitáveis desta, e sacarose. Outras reivindicações independentes são dirigidas a métodos para sua preparação, composições compreendendo as preparações farmacêuticas liofilizadas e seu uso no tratamento do câncer.

"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA LIOFILIZADA DE MELFALANA FLUFENAMIDA, COMPOSIÇÃO E KIT DE COMBINAÇÃO DE PARTES"

Campo técnico

[001]A presente invenção é dirigida a preparações farmacêuticas liofilizadas compreendendo melfalana flufenamida, ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste, métodos para sua preparação, composições compreendendo as preparações farmacêuticas liofilizadas e seu uso no tratamento de câncer.

Fundamentos da técnica

[002]Câncer é uma doença que é difícil de curar e que pode ser fatal. Consequentemente, esforços para desenvolver novas terapias para o câncer são constantemente contínuos na sociedade de pesquisa. As vastas maiorias de canceres estão presentes como tumores sólidos, por exemplo, câncer pulmonar, câncer de mama, câncer de próstata, enquanto o restante são malignidades hematológicas e linfoides, por exemplo, leucemias e linfomas.

[003]Quimioterapia é frequentemente usada em tentativas para curar ou aliviar a doença. Visto que células do câncer tipicamente dividem rapidamente, a quimioterapia usualmente age matando-se rapidamente as células em divisão. No sentido amplo, a maioria dos fármacos quimioterapêuticos trabalha enfraquecendo-se a mitose (isto é divisão celular), eficazmente alvejando células em divisão rápida. Como estes fármacos causam dano às células eles são denominados citotóxicos. Alguns fármacos fazem com que as células sofram apoptose (assim chamada "morte celular programada"). Frequentemente quimioterapia de combinação é usada, quando dois ou mais fármacos tendo modos diferentes de ação são usados juntos de modo a otimizar o efeito antitumoral, para minimizar efeitos colaterais, e impedir o desenvolvimento de resistência. Os resultados obtidos com quimioterapia variam de acordo com o tipo de tumor. Alguns tumores são muito sensíveis e o tratamento tem então uma probabilidade alta de levar à cura.

[004]Fármacos quimioterapêuticos geralmente podem ser divididos em agentes alquilantes, antimetabólicos, antraciclinas, alcaloides de plantas, inibidores de topoisomerase, e outros agentes antitumorais. Os fármacos afetam a divisão celular ou síntese de DNA.

[005]Agentes alquilantes, tais como fármacos derivados de mostarda de nitrogênio, isto é, derivados de bis(2-cloroetil)amina, são usados como fármacos quimioterapêuticos no tratamento de uma variedade ampla de doenças neoplásicas. Agentes alquilantes têm a capacidade de ligar covalentemente grupos alquila a sítios eletronegativos nas células. Assim, estes agentes agem enfraquecendo-se a função celular formando-se ligações covalentes com heteroátomos em moléculas biologicamente importantes como RNA, DNA e proteínas. Exemplos de agentes alquilantes são mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida, temozolomida e melfalana que quimicamente modificam um DNA da célula.

[006]WO01/96367 divulga di- e tripeptídeos alquilantes e um ou dois aminoácidos adicionais ou derivados de aminoácido. Estes derivados foram demonstrados ter uma eficácia melhorada sobre uma variedade de tipos de tumor.

[007]Liofilização ou secagem por congelamento é um método para desidratar amostras usadas para preservar ou aumentar a estabilidade ou para parar a degradação. Devido ao baixo teor de água de produtos liofilizados, tipicamente em torno de 1 a 4 %, a ação de microorganismos e enzimas é inibida e a vida do produto desse modo aumentada. Na liofilização, a amostra a ser liofilizada é dissolvida em uma solução aquosa e subsequentemente congelada depois que a pressão adjacente é reduzida. A amostra depois é submetida à sublimação, opcionalmente pela aplicação de calor, de modo a sublimar a água congelada diretamente da fase sólida para a fase gasosa. O teor de água final no produto é muito baixo, tipicamente em torno de 1 % a 4 %. A liofilização é comumente usada no campo farmacêutico de modo a aumentar a vida de prateleira de produtos farmacêuticos.

Sumário da invenção

[008]A presente invenção refere-se a preparações liofilizadas compreendendo éster etílico de melfalanil-L-p-fluorofenilalanina, também conhecido como melfalana flufenamida, assim como sal farmaceuticamente aceitável deste, em particular cloridrato do éster etílico de melfalanil-L-p-fluorofenilalanina, também conhecido como cloridrato de melfalana flufenamida, ou J1.

[009]Melfalana flufenamida sofre de uma solubilidade deficiente em soluções aquosas. Portanto, o uso de solventes orgânicos, tais como DMA (dimetilacetamida), é necessário de modo a dissolver o composto. Entretanto, solventes orgânicos são frequentemente tóxicos e também podem causar destruição de dispositivos médicos usados para a administração do composto a indivíduos, tais como pacientes com câncer. Consequentemente, para superar os problemas com dissolução e fornecimento do composto em um solvente orgânico, existe uma necessidade de preparações farmacêuticas alternativas de melfalana flufenamida tendo solubilidade suficiente e uma taxa de dissolução otimizada em soluções fisiologicamente aceitáveis.

[010]Um aspecto da presente invenção é dirigido a uma preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta; e sacarose como excipiente.

[011]Ainda um aspecto da presente invenção é uma preparação farmacêutica liofilizada que é solúvel em uma solução aquosa.

[012]Ainda um aspecto da invenção é um kit de partes, compreendendo um primeiro recipiente compreendendo uma preparação farmacêutica liofilizada como definido aqui, e um segundo recipiente compreendendo uma solução fisiologicamente aceitável.

[013]Ainda um aspecto da presente invenção é uma preparação farmacêutica liofilizada como aqui descrito, para o uso como um medicamento.

[014]Ainda um aspecto da invenção é um kit de partes como aqui descrito,

para o uso como um medicamento.

[015]Um aspecto da presente invenção é uma preparação farmacêutica liofilizada como aqui descrito, para o uso no tratamento e/ou prevenção do câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama, e/ou qualquer câncer sólido ou hematológico.

[016]Ainda um aspecto da invenção é um kit de partes como aqui descrito, para o uso no tratamento e/ou prevenção do câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama, e/ou qualquer câncer sólido ou hematológico.

[017]Ainda um aspecto da presente invenção é um método para o tratamento de e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama, e/ou qualquer câncer sólido ou hematológico, por meio do qual uma preparação farmacêutica liofilizada como descrito aqui, é administrada em uma dose terapeuticamente eficaz a um indivíduo em necessidade deste.

[018]A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica à qual esta invenção pertence. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionadas aqui são incorporados por referência em sua totalidade. Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo definições, substituirá. Além disso, os materiais, métodos, e exemplos são ilustrativos apenas e não intencionados a ser limitantes.

[019]Outras características e vantagens da invenção estarão evidentes a partir da descrição detalhada seguinte, exemplos, e a partir das reivindicações.

Descrição detalhada da invenção

[020]Melfalana flufenamida ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste tem uma solubilidade baixa em soluções aquosas, que podem necessitar do uso de solventes orgânicos, tal como DMA (dimetilacetamida), para dissolver o dito composto ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste. Portanto, quando melfalana flufenamida deve ser administrada a um paciente, a substância primeiro tem que ser dissolvida em um solvente orgânico, tal como DMA, e depois diluída em uma solução para infusão antes da administração ao paciente. O paciente é por este método exposto a solventes orgânicos, a exposição do qual pode ser perigosa para os paciente. Também, o solvente orgânico pode destruir os dispositivos médicos usados para a administração de melfalana flufenamida a indivíduos, tais como pacientes com câncer.

[021]Os presentes inventores surpreendentemente descobriram agora que quando melfalana flufenamida ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste é liofilizada na presença de sacarose, a preparação farmacêutica liofilizada resultante tem uma solubilidade alta em uma solução fisiologicamente aceitável e além disso, a taxa de dissolução é alta, que pode ser benéfica de modo a impedir a degradação de melfalana flufenamida durante a dissolução antes e durante a administração a um paciente.

[022]Em preparações prévias, melfalana flufenamida foi obtida da síntese como um pó branco na forma cristalina. Esta forma cristalina pode ser apenas dissolvida em soluções aquosas altamente ácidas, o que para propósitos de fabricação práticos é impossível. A presença de excipientes como tais, não melhorou suficientemente a solubilidade. Portanto, previamente melfalana flufenamida, ao contrário foi dissolvida em DMA (dimetilacetamida) em uma solução de glicose. A preparação é factível mas é instável: 7 % de degradação/h. Além disso, a dimerização ocorre e a solução torna-se amarelo vivo. Esta preparação foi, entretanto, não confiável e a taxa de polimerização variou em uma maneira inaceitável.

[023]Consequentemente, existe uma necessidade de identificar caminhos alternativos de fornecer uma preparação compreendendo melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta que é solúvel, com taxa de dissolução suficiente e com estabilidade aumentada. Além disso, a preparação deve ser solúvel em água para evitar problemas negativos de ter um solvente orgânico no produto que é fornecido ao paciente (tal como DMA).

[024]Em um aspecto da invenção, é fornecida uma preparação farmacêutica lyophilizada compreendendo melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e sacarose.

[025]Em uma forma de realização deste aspecto, a dita melfalana flufenamida é cloridrato de melfalana flufenamida (J1).

[026]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:2 a cerca de 1:500.

[027]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é selecionada de cerca de 1:2, cerca de 1:10, cerca de 1:25, cerca de 1:50, cerca de 1:75, cerca de 1:100, ou cerca de 1:500.

[028]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:2 a cerca de 1:75.

[029]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:2 a cerca de 1:50.

[030]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:25 a cerca de 1:75.

[031]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é cerca de 1:50.

[032]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 25 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 1,25 g de sacarose.

[033]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 50 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 2,5 g de sacarose.

[034]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 15 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 0,75 g de sacarose.

[035]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 20 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 1,0 g de sacarose.

[036]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 40 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 2,0 g de sacarose.

[037]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 55 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e cerca de 2,75 g de sacarose.

[038]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada compreende cerca de 200 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) ou mais, tal como cerca de 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg ou 800 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1). Tais preparações podem ser particularmente úteis como uma dose única alta, tal como antes da transplantação.

[039]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada é livre, ou substancialmente livre de solventes orgânicos.

[040]Antes do uso, a preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e sacarose, será diluída em uma solução fisiologicamente aceitável, de modo a obter uma composição útil. Portanto, em uma outra forma de realização deste aspecto é fornecida uma composição compreendendo uma preparação farmacêutica de melfalana flufenamida de acordo com a invenção.

[041]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a dita composição compreende uma solução fisiologicamente aceitável. Preferivelmente, a dita solução fisiologicamente aceitável é uma solução de glicose. Tipicamente, a quantidade de glicose é cerca de 4,5 a 5,5 % em peso da preparação liofilizada.

[042]A invenção fornece uma preparação liofilizada que é estável na forma seca e solúvel em uma solução aquosa sem a presença de um solvente orgânico. Embora previamente fosse possível preparar uma preparação liofilizada de melfalana flufenamida sozinha, tal preparação dissolveu muito lentamente em soluções aquosas comparado ao tempo de degradação. A incorporação de sacarose na preparação de melfalana flufenamida liofilizada (por intermédio de solução inicial em um solvente orgânico) melhora o tempo de reconstituição consideravelmente, mas não altera显著mente a estabilidade de melfalana flufenamida reconstituída. Como um resultado, a janela de tempo para a melfalana flufenamida reconstituída é ampliada, e isto melhora os tratamentos de pacientes, por exemplo, considerando-se taxas de infusão mais baixas, onde necessário. Uma preparação "sem a presença de um solvente orgânico" pode incluir quantidades traços de solvente orgânico, tipicamente menos do que 0,5 % (p/p).

[043]A preparação farmacêutica liofilizada de melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como descrito aqui, é um pó leve, branco ao contrário de uma melfalana flufenamida não liofilizada ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, que pode estar na forma de um pó levemente amarelado, denso.

[044] Tipicamente, a liofilização compreende quatro etapas, pré-tratamento, congelamento, secagem primária, e secagem secundária. Na etapa de pré-tratamento, a substância a ser liofilizada é preparada para a liofilização por exemplo, preparando-se uma solução tendo a concentração desejada ou misturando-se a substância com outros componentes de modo a obter um resultado aceitável. A etapa de congelamento pode ser realizada em um frasco de secagem por congelamento em um banho resfriado por exemplo, por resfriamento mecânico, gelo seco e metanol, ou nitrogênio líquido. Máquinas de secagem por congelamento são disponíveis para liofilização em uma escala maior. Usualmente, as temperaturas de congelamento estão entre -50 °C e -80 °C.

[045] Na etapa de secagem primária, a pressão é diminuída à faixa de alguns milibares, e calor pode ser fornecido para a água sublimar do material. A quantidade de calor necessária pode ser calculada usando o calor latente de sublimação de moléculas de sublimação. A duração deste período depende, mas pode durar por dias de modo a preservar a estrutura dos materiais.

[046] O objetivo da etapa de secagem secundária final é remove quaisquer moléculas de água não congeladas. Nesta fase, a temperatura pode ser tão alta quanto acima de 0 °C, para quebrar quaisquer interações físico-químicas que formaram entre as moléculas de água e o material congelado.

[047] No contexto da presente invenção, deve ser entendido que melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, é liofilizada. O termo “uma preparação farmacêutica liofilizada de uma melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta”, é portanto entendido a significar que a melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta é liofilizada.

[048] Outros aspectos da presente invenção fornecem melfalana flufenamida liofilizada ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, um kit de partes compreendendo tal melfalana flufenamida, métodos para a preparação de tal melfalana flufe-

namida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, composições compreendendo tal melfalana flufenamida liofilizada ou um sal farmaceuticamente aceitável desta e usos destes.

[049]“Liofilização”, “liofilizado” etc. no presente contexto podem ser usados permutavelmente com “secagem por congelamento”, “seco por congelamento” etc.

[050]Melfalana flufenamida também pode conter proporções não naturais de isótipos atômicos em um ou mais de seus átomos, tal como deutério (^2H). Os compostos podem ser radiorrotulados com isótopos radioativos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) ou carbono-14 (^{14}C).

[051]A inclusão de sacarose fornece a preparação liofilizada que é estável como tal e solúvel em água na presença de um solvente orgânico em uma taxa suficiente comparada à taxa de degradação, e é desse modo útil na terapia e é menos tóxica.

[052]Sais farmaceuticamente aceitáveis para todos os aspectos da presente invenção podem ser, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto descrito aqui que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, nítrico, metanossulfônico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, paratolueno sulfônico, 2-mesitileno sulfônico, cítrico, acético, tartárico, fumárico, láctico, succínico, málico, malônico, maleico, 1,2-etanodissulfônico, adípico, aspártico, benzenossulfônico, benzoico, etanossulfônico ou nicotínico.

[053]Neste documento, quando o termo “melfalana flufenamida” é usado, também é intencionado a incluir sal(is) farmaceuticamente aceitável(is) desta, mesmo se isto não for explicitamente estabelecido.

[054]Como mencionado mais acima, quando melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta é liofilizada na presença de sacarose, um aumento inesperadamente alto na solubilidade da preparação farmacêutica liofiliza-

da pode ser obtido, que permite a dissolução direta da melfalana flufenamida liofilizada em uma solução aquosa, tal como uma solução fisiologicamente aceitável. Isto é ao contrário de uma melfalana flufenamida não liofilizada que não é possível dissolver diretamente em uma solução aquosa mas que primeiro tem que ser dissolvida em um solvente orgânico antes da diluição em uma solução aquosa. Portanto, é fornecida aqui uma preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em que melfalana flufenamida é liofilizada na presença de sacarose.

[055] Devido a uma solubilidade baixa de melfalana flufenamida não liofilizada em soluções aquosas fisiologicamente aceitáveis usadas para a administração do fármaco a um paciente, é necessário primeiro dissolver a melfalana flufenamida não liofilizada em um solvente orgânico, tal como DMA. Melfalana flufenamida é portanto frequentemente armazenada dissolvida em DMA. Não foi previamente possível dissolver diretamente a melfalana flufenamida em uma solução aquosa, mas solventes orgânicos tiveram que ser usado. Uma vez dissolvida no solvente orgânico, esta solução de melfalana flufenamida e solvente orgânico pode ser dissolvida em soluções fisiologicamente aceitáveis para administração a um indivíduo.

[056] Como melfalana flufenamida é muito tóxica, de modo a minimizar a exposição da equipe médica a tais fármacos, dispositivos especiais para transferir os fármacos depois da dissolução em solventes orgânicos à solução para administração, são usados. Estes dispositivos de transferência são frequentemente tubos plásticos compreendendo policarbonato. Entretanto, tais tubos são sensíveis a e podem ser destruídos por solventes orgânicos, tal como DMA. Portanto, nos casos onde o fármaco a ser administrado é dissolvido em um tal solvente orgânico, pode não ser possível usar o dispositivo de transferência, e o fármaco dissolvido, ao contrário, tem que ser diretamente adicionado à solução fisiologicamente aceitável usada para administração exatamente antes do tempo de administração ao paciente. Isto pode ser

perigoso para a equipe médica, que então estará em risco sendo exposta ao fármaco tóxico.

[057]Como mencionado acima, a liofilização de melfalana flufenamida aumenta sua solubilidade em soluções fisiologicamente aceitáveis. Este aumento pode ser ainda mais pronunciado quando melfalana flufenamida é liofilizada na presença de sacarose. Como descrito aqui, quando melfalana flufenamida é liofilizada na presença de sacarose, a solubilidade de melfalana flufenamida pode ser aumentada, em comparação à melfalana flufenamida não liofilizada. O uso de um solvente orgânico, tal como DMA, para dissolver primeiro melfalana flufenamida pode ser evitado.

[058]Melfalana flufenamida que foi liofilizada na presença de sacarose, pode ser diretamente dissolvida em uma solução fisiologicamente aceitável, tal como cerca de 4,5 a 5,5 % em peso, por exemplo, cerca de 5 %, solução de glicose ou uma solução de NaCl aquosa (por exemplo, cerca de 0,9 % em peso de NaCl). Desse modo, dispositivos compreendendo policarbonato e que são usados para a administração de melfalana flufenamida são possíveis de usar, minimizando o risco para expor a equipe médica ao fármaco. Também, deste modo, administrar o tóxico DMA ao paciente é evitado. Isto leva em consideração preparar diretamente a solução compreendendo melfalana flufenamida em uma concentração adequada para administração ao paciente. Alternativamente, uma solução concentrada compreendendo uma preparação farmacêutica liofilizada de melfalana flufenamida em uma solução fisiologicamente aceitável primeiro pode ser preparada e depois transferida para a bolsa para infusão usando os dispositivos de transferência comumente usados.

[059]Também, quando melfalana flufenamida é dissolvida em DMA, um aduto entre a melfalana flufenamida e a DMA tipicamente é formado. Usando-se uma preparação farmacêutica liofilizada fornecida de acordo com a invenção, é possível dissolver a melfalana flufenamida liofilizada diretamente em uma solução fisiologicamente aceitável, evitando primeiro dissolver a melfalana flufenamida em DMA.

Desse modo, a formação de um aduto de DMA-melfalana flufenamida pode ser evitada e nem o aduto nem a DMA tem que ser administrado ao paciente.

[060]Também é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo uma preparação farmacêutica liofilizada de melfalana flufenamida ou sal farmaceuticamente aceitável desta como definido aqui, opcionalmente obtêvel pelo método para preparar uma tal preparação liofilizada divulgada aqui. Uma tal composição farmacêutica pode compreender ainda uma solução fisiologicamente aceitável, tal como uma solução de NaCl aquosa (por exemplo, cerca de 0,9 % em peso) ou solução de glicose (por exemplo, cerca de 4,5 a 5,5 % em peso, tal como cerca de 5 % em peso, de glicose). Esta composição farmacêutica pode ser uma solução concentrada intencionada para diluição antes da administração a um indivíduo ou como uma solução que permite a administração direta a um paciente.

[061]Devido à solubilidade aumentada de melfalana flufenamida depois da liofilização na presença de sacarose como descrito aqui, é possível preparar uma solução de melfalana flufenamida dissolvida, tal como uma composição farmacêutica compreendendo uma melfalana flufenamida ou sal farmaceuticamente aceitável desta, que é substancialmente livre de solventes orgânicos tais como DMA, diclorometano, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, acetato de etila, acetona, dimetilformamida, acetonitrila, sulfóxido de dimetila, dioxano, éter dietílico, ácido acético, n-butanol, isopropanol, n-propanol, terc-butanol, sec-butanol, metanol, etanol, e ácido acético.

[062]Por “substancialmente livre” neste documento é significado que a composição farmacêutica compreende apenas quantidades traços de um solvente orgânico, tal como menos do que cerca de um total de cerca de 1 % em peso de um solvente orgânico, preferivelmente menos do que cerca de um total de cerca de 0,5 % em peso de um solvente orgânico, mais preferivelmente menos do que cerca de um total de cerca de 0,1 % em peso de um solvente orgânico. Em um aspecto, a prepa-

ração liofilizada ou a composição farmacêutica não contém nenhuma quantidade mensurável de um solvente orgânico. Tais preparações seriam menos tóxicas e portanto mais toleradas por um paciente, isto é fornecendo menos efeitos colaterais tais como vômito, náusea ou outros sintomas gerais quando infundidas.

[063]Em um aspecto da invenção, é fornecida uma preparação farmacêutica liofilizada como descrito aqui, que é livre, ou substancialmente livre de solventes orgânicos.

[064]A composição farmacêutica pode consistir em uma preparação farmacêutica liofilizada como divulgado aqui, compreendendo melfalana flufenamida ou sal farmacêutico desta, e a solução fisiologicamente aceitável, tal como uma solução de glicose.

[065]A expressão uma “solução fisiologicamente aceitável” é aqui definida, é uma solução aquosa, tal como uma solução de NaCl (tal como cerca de 0,9 % em peso de NaCl) ou solução de glicose, tal como cerca de 4,5 a 5,5 % em peso de glicose, por exemplo, cerca de 5 % em peso, ou uma outra solução fisiologicamente aceitável. Qualquer tal solução pode ser opcionalmente tamponada.

[066]Uma composição farmacêutica compreendendo melfalana flufenamida liofilizada e uma solução fisiologicamente aceitável para administração direta a um indivíduo, geralmente compreende melfalana flufenamida em uma concentração de cerca de 1 mg/ml ou menos, tal como cerca de 0,2 mg/ml. Entretanto, a composição farmacêutica pode compreender melfalana flufenamida em uma concentração de até cerca de 4 mg/ml para diluição em uma solução fisiologicamente aceitável antes da administração a um paciente.

[067]Um outro aspecto da invenção fornece um método para preparar uma preparação farmacêutica liofilizada, por meio do qual:

a. melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, é dissolvida em um solvente orgânico para obter uma solução de melfalana flufenami-

da;

- b. a solução de melfalana flufenamida é adicionada à sacarose para obter uma solução de melfalana flufenamida/sacarose aquosa; e
- c. a solução de melfalana flufenamida/sacarose aquosa é submetida à liofilização.

[068]Em uma forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:2, cerca de 1:10, cerca de 1:25, cerca de 1:50, cerca de 1:75, cerca de 1:100, ou cerca de 1:500.

[069]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:2 a cerca de 1:50.

[070]Em uma outra forma de realização deste aspecto, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é cerca de 1:50.

[071]Em uma outra forma de realização deste aspecto, é fornecido um método, em que a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é de cerca de 1:25 a cerca de 1:75. Preferivelmente, a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose é cerca de 1:50.

[072]O solvente orgânico pode ser selecionado de qualquer um de etanol, etanol contendo ácido, glicerina, propileno glicol, álcool benzílico, dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, éter metil terc-butílico, propileno glicol, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, acetona, dimetilformamida, acetonitrila, dioxano, ácido acético, ácido láctico, ácido propiônico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, terc-butanol, uma mistura de terc-butanol e água, sec-butanol, metanol, e uma mistura de etanol e água. Preferivelmente, o dito solvente orgânico é terc-butanol ou uma mistura de terc-butanol e água, mais preferivelmente uma mistura de terc-butanol e água em uma razão em volume de cerca de 1:1.

[073] Um outro aspecto da presente invenção é um método para a preparação de uma preparação farmacêutica liofilizada como aqui descrito, por meio do qual

- a) melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, é dissolvida em um solvente orgânico;
- b) água é adicionada à solução obtida na etapa a) de modo a obter uma solução da dita melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, em uma concentração de cerca de 0,2 a 3,0 mg/ml;
- c) sacarose é adicionada à solução obtida na etapa b); e
- d) a solução obtida na etapa c) é submetida à liofilização.

[074] Preferivelmente, o dito solvente orgânico é terc-butanol.

[075] Um outro aspecto da presente invenção é um método para a preparação de uma preparação farmacêutica liofilizada como aqui descrito, por meio do qual

- a) cloridrato de melfalana flufenamida (J1), é dissolvido em uma mistura a 1:1 (v/v) de terc-butanol e água para obter uma solução;
- b) a solução na etapa a) é adicionada à sacarose liofilizada, para obter uma solução de cloridrato de melfalana flufenamida (J1), terc-butanol, água e sacarose; e
- c) a solução obtida na etapa c) é submetida à liofilização.

[076] Exemplos de solventes orgânicos úteis para dissolver melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta na etapa a), podem ser qualquer um selecionado de etanol, etanol contendo ácido, glicerina, propileno glicol, álcool benzílico, dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidona, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, éter metil terc-butílico, propileno glicol, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, 2-metil tetraidrofurano, acetona, dimetilformamida, acetonitrila, dioxano, ácido acético, ácido láctico, ácido propiônico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, terc-butanol, uma mistura de terc-butanol e água, sec-butanol, metanol, e uma mistura de etanol e água.

[077] Quando melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável

desta é dissolvida em terc-butanol e água, a concentração de terc-butanol pode ser cerca de 10 a 100 % em vol, tal como 10 a 90 % em vol, 30 a 70 % em vol, ou cerca de 50 % em vol.

[078]A água usada para dissolver e/ou diluir as amostras de uma preparação farmacêutica liofilizada de acordo com a presente invenção, é água estéril ou purificada, ou água para injeção (WFI).

[079]Informação sobre como a liofilização é realizada pode ser encontrada por exemplo, em Rey, L. e May, J. *Freeze Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products* (2010), ISBN 978-1439B2575-4. Na etapa de congelamento, a amostra é por exemplo congelada em um banho de gelo seco-acetona em uma temperatura de cerca de -70 °C a -90 °C, tal como cerca de -70 °C, -75 °C, -78 °C, -80 °C, -82 °C, -85 °C, -88 °C ou -90 °C por exemplo por 10 minutos a 120 minutos.

[080]Alternativamente, a amostra pode ser congelada em um congelador em uma temperatura de cerca de -14 °C a -25 °C, tal como -14 °C, -16 °C, -18 °C, -20 °C, -22 °C, ou -25 °C, por exemplo por cerca de 10 min a 24 horas. Também é possível congelar a amostra em nitrogênio líquido.

[081]Na etapa de liofilização primária, a pressão pode ser diminuída até cerca de 0,1 mbar a 50 mbar, tal como 1 mbar a 10 mbar. A temperatura é tipicamente abaixo de 0 °C, tal como -50 a 0 °C, ou -20 a -1 °C, por exemplo, -50, -40, -30, -20, -10, ou -5 °C. Esta fase por exemplo pode durar por 4 horas a 48 horas, por exemplo, 12 horas a 24 horas.

[082]Na etapa de secagem final, quando a maioria da água evaporou, a temperatura pode ser como na etapa de secagem primária ou acima de 0 °C.

[083]Sacarose pode ser adicionada antes ou depois de diluir a solução obtida na etapa a) e antes de realizar a liofilização. Sacarose está tipicamente na forma de pó mas pode ser adicionada como uma solução aquosa.

[084]A presente invenção é também dirigida a uma preparação farmacêutica

liofilizada como definido aqui obtêniavel pelo método divulgado acima.

[085]Também é fornecido aqui uma combinação de kit de partes compreendendo:

(i) um primeiro recipiente compreendendo uma preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida como descrito aqui; e

(ii) um segundo recipiente compreendendo uma solução fisiologicamente aceitável, tal como uma solução de NaCl (tal como cerca de 0,9 % em peso de NaCl) ou uma solução de glicose, tal como cerca de 4,5 a 5,5 % em peso de solução de glicose, por exemplo, cerca de 5 % em peso de solução de glicose, ou outra solução fisiologicamente aceitável.

[086]Um tal kit também pode compreender um dispositivo para misturar os conteúdos dos dois recipientes entre si e/ou para transferir a mistura resultante a um dispositivo, tal como uma bolsa compreendendo uma solução de glicose, para a administração a um paciente.

[087]Um tal kit pode consistir no primeiro recipiente compreendendo uma preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida como descrito aqui e no segundo recipiente compreendendo a solução fisiologicamente aceitável. Melfalana flufenamida no kit também pode estar em mistura com um carregador e/ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. Um exemplo é 5 % de glicose com por exemplo, 1 % de albumina ou uma outra proteína ou composto. A quantidade de solução fisiologicamente aceitável pode ser uma quantidade pequena de modo a preparar uma solução concentrada da preparação farmacêutica liofilizada compreendendo melfalana flufenamida, ou uma quantidade maior de modo a permitir a preparação de uma solução tendo a concentração desejado para administração a um paciente. Alternativamente, o kit pode compreender tanto um recipiente compreendendo uma solução fisiologicamente aceitável para preparar uma solução concentrada da preparação farmacêutica liofilizada quanto um segundo recipiente, tal como

uma bolsa para infusão, compreendendo uma quantidade maior de uma solução fisiologicamente aceitável para a preparação da solução mais diluída para administração a um indivíduo.

[088]Uma preparação farmacêutica liofilizada, composição farmacêutica ou kit fornecidos aqui podem compreender apenas melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta como um agente antitumoral. Entretanto, melfalana flufenamida também pode ser combinada com um ou mais agentes antitumorais, tais como outras substâncias antitumorais tais como gencitabina, etoposido, doxorrubicina ou taxanos ou outras substâncias terapeuticamente eficazes. Quando combinadas com outros agentes antitumorais estas podem ser misturadas com melfalana flufenamida ou sal farmaceuticamente aceitável desta antes da liofilização e consequentemente liofilizadas junto com melfalana flufenamida ou sal farmaceuticamente aceitável desta ou combinadas com a melfalana flufenamida liofilizada ou sal farmaceuticamente aceitável desta depois da liofilização, tal como em um kit ou uma composição farmacêutica. Melfalana flufenamida liofilizada também pode ser misturada com uma ou mais substâncias antitumorais na forma seca, ainda que não liofilizada, depois da liofilização de melfalana flufenamida ou sal farmaceuticamente aceitável desta.

[089]Melfalana flufenamida fornecida aqui têm uma atividade citotóxica e portanto pode ser usada na prevenção e/ou tratamento de câncer como descrito em outra parte (ver por exemplo, WO 01/96367). Uma redução da sobrevivência de célula tumoral de melfalana flufenamida foi em WO 01/96367 demonstrada para tumores hematológicos e/ou sólidos diferentes, por exemplo, câncer pulmonar, mieloma, linfoma, leucemia, câncer de mama, e carcinoma de ovário. Além disso, melfalana flufenamida foi em WO 01/96367 demonstrada evitar a resistência à melfalana. Melfalana flufenamida portanto pode ser usada na prevenção e/ou tratamento de câncer, reduzindo o crescimento do tumor e/ou matando células tumorais. Assim, melfala-

lana flufenamida pode ser usada para curar e/ou prolongar a sobrevida de pacientes afeitos a doenças cancerosas. Melfalana flufenamida também pode ser usada como uma dose única alta, antes da transplantação, de um paciente com câncer.

[090]Um outro aspecto da presente invenção fornece o uso de uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para o uso como um medicamento.

[091]Um outro aspecto da presente invenção fornece o uso de uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para o uso no tratamento e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico.

[092]Em uma forma de realização deste aspecto, a dita preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para o uso no tratamento e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico, são fornecidos toda 3^a semana, tipicamente para 3 a 6 ciclos de tratamento.

[093]Um outro aspecto da presente invenção fornece o uso de uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para o uso antes da transplantação do câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico. Em tal uso, a preparação compreende cerca de 200 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) ou mais, tal como cerca de 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg ou 800 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1). Tais preparações podem ser particularmente úteis como uma dose única alta, antes da transplantação.

[094]Um outro aspecto da presente invenção fornece o uso de uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico.

[095]Um outro aspecto da presente invenção fornece o uso de uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica como divulgado e reivindicado aqui, para a preparação de um medicamento antes da transplantação do câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico. Em tal uso, a preparação compreende cerca de 200 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) ou mais, tal como cerca de 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg ou 800 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1). Tais preparações podem ser particularmente úteis como uma dose única alta, antes da transplantação.

[096]Um outro aspecto da presente invenção fornece uma preparação farmacêutica liofilizada, kit ou composição farmacêutica compreendendo cloridrato de melfalana flufenamida (J1) em combinação com um outro fármaco útil no tratamento de câncer, para o uso em tratamento e/ou prevenção do câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico.

[097]Ainda um aspecto da presente invenção é um método para o tratamento de e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico. O método pode compreender a administração de uma preparação farmacêutica liofilizada, um kit ou um composição farmacêutica como fornecido aqui em uma dose terapeuticamente eficaz a um indivíduo em neces-

sidade deste. O indivíduo é tipicamente um ser humano ou um animal doméstico.

[098]Em uma forma de realização deste aspecto, a preparação farmacêutica liofilizada, um kit ou um composição farmacêutica como fornecido aqui em uma dose terapeuticamente eficaz a um indivíduo em necessidade deste toda 3^a semana tipicamente para 3 a 6 ciclos de tratamento.

[099]Ainda um aspecto da presente invenção é um método para o tratamento de e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico, em que a preparação farmacêutica liofilizada, um kit ou um composição farmacêutica compreendendo cloridrato de melfalana flufenamida (J1) são fornecidos em uma dose terapeuticamente eficaz a um indivíduo em necessidade deste, em combinação com um outro fármaco, útil no tratamento de câncer. O indivíduo é tipicamente um ser humano ou um animal doméstico.

[0100]Ainda um aspecto da presente invenção é um método para o tratamento de e/ou prevenção de câncer, tal como câncer ovariano, câncer pulmonar, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama e/ou qualquer outro câncer sólido ou hematológico, em que a preparação farmacêutica liofilizada, um kit ou um composição farmacêutica compreendendo cloridrato de melfalana flufenamida (J1) são fornecidos em uma dose terapeuticamente eficaz antes da transplantação a um indivíduo em necessidade deste. O indivíduo é tipicamente um ser humano ou um animal doméstico. Em um tal método, a preparação compreende cerca de 200 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) ou mais, tal como cerca de 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg ou 800 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1). Tais preparações podem ser particularmente úteis como uma dose única alta, antes da transplantação.

[0101]A administração de uma preparação farmacêutica liofilizada, um kit ou uma composição farmacêutica a um indivíduo em necessidade deste pode ocorrer

por injeções intravenosas. Também é possível administrar melfalana flufenamida liofilizada ou uma composição farmacêutica compreendendo tal melfalana flufenamida liofilizada em cavidades corporais, tais como instilação na bexiga, ou em cavidades peritoneais ou pleurais.

[0102]Melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta pode ser administrada em uma quantidade de cerca de 20 a 130 mg, tal como 25 a 75 mg, por exemplo, 15, 20, 25, 40, 50 ou 55 mg da quantidade total de melfalana flufenamida por administração. A composição farmacêutica ou kit fornecidos aqui compreendendo melfalana flufenamida portanto podem ter uma quantidade de melfalana flufenamida liofilizada tal que esta quantidade pode ser administrada.

[0103]Melfalana flufenamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta pode ser administrada em uma quantidade de cerca de 20 a 130 mg, tal como 25 a 75 mg, por exemplo, 15, 20, 25, 40, 50 ou 55 mg da quantidade total de melfalana flufenamida por administração. A composição farmacêutica ou kit fornecidos aqui compreendendo melfalana flufenamida portanto podem ter uma quantidade de melfalana flufenamida liofilizada tal que esta quantidade pode ser administrada toda 3^a semana, tipicamente para 3 a 6 ciclos de tratamento.

[0104]Melfalana flufenamida liofilizada ou um sal farmaceuticamente aceitável desta pode ser administrada diariamente, a cada segundo ou terceiro dia, semanalmente, a cada segunda, terceira ou 4^a semana ou ainda como uma dose única alta, tal como antes da transplantação, dependendo do indivíduo e forma de câncer a serem tratados. Uma dose única alta pode ser cerca de 200 mg, ou mais, de melfalana flufenamida, tal como cerca de 300, 400, 500, 600, 700, ou 800 mg de melfalana flufenamida.

[0105]A expressão “prevenção” como usado aqui, é intencionada a incluir terapia em um paciente que foi submetido à quimioterapia contra qualquer forma de câncer como aqui descrito, e que é submetido à terapia contínua com o objetivo de

impedir qualquer metástase que ocorra do dito câncer.

[0106]Ainda um aspecto da presente invenção fornece o uso de sacarose como excipiente, em uma preparação liofilizada de melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, para diminuir o tempo de reconstituição da preparação liofilizada da dita melfalana flufenamida, quando reconstituída em um solvente aquoso.

[0107]A dita melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, é preferivelmente cloridrato de melfalana flufenamida (J1).

[0108]A dita melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, é preferivelmente dissolvida em terc-butanol ou uma mistura de terc-butanol e água, antes de submeter a dita melfalana flufenamida ao dito excipiente.

[0109]Neste documento “liofilização”, “secagem por congelamento”, “liofilizado”, “seco por congelamento”, e semelhantes podem ser usado permutavelmente.

[0110]Sacarose é por exemplo, vendida por Dansukker, tendo o Número de Registro CAS 57-50-1.

[0111]Ainda um aspecto da presente invenção fornece o uso de terc-butanol, opcionalmente em mistura com água, em um processo para preparar uma preparação farmacêutica liofilizada de melfalana flufenamida, preferivelmente cloridrato de melfalana flufenamida (J1). Preferivelmente, o dito terc-butanol está em mistura com água em uma razão em volume de cerca de 1:1.

[0112]Melfalana flufenamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, pode ser preparada como divulgado em WO 01/96367, divulgação esta que é incorporada por referência. O Exemplo 1 de WO 01/96367 divulga um procedimento sintético para fabricar melfalana flufenamida (éster etílico de L-melfalanil-L-p-fluorofenilalanina), assim como seu sal de cloridrato - cloridrato de melfalana flufenamida J1 (éster etílico de L-melfalanil-L-p-fluorofenilalanina, composto J1), divulgação esta que é incorporada aqui. Em WO 01/96367, melfalana flufenamida demons-

trou ter uma atividade de morte celular aumentada contra tumores, mesmo quando usada em concentrações mais baixas do que melfalana. Além disso, a resistência à melfalana pode ser evitada.

[0113]A invenção será descrita ainda por via dos exemplos seguintes, que não limitam o escopo da invenção.

Exemplo 1. Efeito da sacarose sobre a taxa de dissolução de melfalana flufenamida liofilizada

[0114]A velocidade de dissolução de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) por adição de sacarose ao processo de secagem por congelamento de J1 foi testada. Sacarose é um agente de formulação Geralmente Considerado Como Seguro (GRAS) de acordo com a FDA (US Food and Drug Administration).

Etapa 1 - Preparação e liofilização de J1

[0115]Uma solução de J1 (5 mg) foi fabricada em terc-butanol:água 1:1 (5 ml). 100 μ l da solução foram adicionados a um frasco contendo 0,2 mg de sacarose. O frasco foi coberto com folha de alumínio e congelado em gelo seco-acetona. O frasco consistiu em 0,1 mg de J1 e 0,2 mg de sacarose. O frasco com amostra depois foi seco por congelamento durante a noite. A secagem por congelamento foi realizada em um equipamento Leybold Lyovac GT2.

Etapa 2 - Solução de glicose para dissolução

[0116]Uma solução de glicose a 5 % (100 ml) foi preparada e o marcador interno ácido 3-metóxi-benzoico (0,8 mg/ml) foi adicionado à solução.

Etapa 3 - Determinação da taxa de dissolução

[0117]0,5 ml da solução de glicose da etapa 2, foi adicionado ao frasco seco por congelamento com amostra de J1 da etapa 1. O frasco foi agitado na temperatura ambiente por 15 segundos e depois filtrado e transferido para um frasco de vidro para medição da concentração de J1, com HPLC. A quantidade de J1 dissolvido foi determinada usando HPLC e uma curva de calibração.

Resultados

[0118]A concentração de J1, dissolvido na solução de glicose durante 15 segundos da etapa 3 foi 0,08 mg/ml, que representa aproximadamente 40 % de J1 dissolvido em 15 segundos.

Exemplo 2. Teste do efeito da quantidade de sacarose sobre a taxa de dissolução de melfalana flufenamida em solução aquosa

[0119]A velocidade de dissolução por adição de sacarose em quantidades diferentes ao processo de secagem por congelamento de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) foi testada. A experimentação foi conduzida como apresentado no Exemplo 1 acima mas a quantidade de sacarose foi variada: Uma solução de J1 (5 mg) foi fabricada em terc-butanol:água a 1:1 (5 ml). 100 µl da solução foram adicionados aos frascos contendo sacarose seca por congelamento de 0,2 mg, 5 mg e 50 mg, respectivamente. Os frascos foram cobertos com folha de alumínio e congelados em gelo seco-acetona. Os frascos consistiram em 0,1 mg de J1 e 0,2 mg de sacarose (razão de 1:2 p/p), 0,1 mg de J1 e 5 mg de sacarose (razão de 1:50 p/p) e 0,1 mg de J1 e 50 mg de sacarose (razão de 1:500 p/p). Os frascos com amostras foram depois secos por congelamento durante a noite. A secagem por congelamento foi realizada em um equipamento Leybold Lyovac GT2. Uma solução aquosa (100 ml) foi preparada e o marcador interno ácido 3-metóxi-benzoico (0,08 mg/ml) foi adicionado à solução. 0,5 ml da solução de glicose foi adicionado a cada um dos frascos secos por congelamento com amostra de J1. Os frascos foram agitados na temperatura ambiente por 15 segundos e depois filtrados e transferidos para frascos de vidro para medição da concentração de J1, com HPLC. A quantidade de J1 dissolvido em cada frasco foi determinada usando HPLC e uma curva de calibração. A concentração de J1, dissolvido na solução aquosa durante 15 segundos para cada frasco é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1.

Quantidade de J1/sacarose	Razão em peso de J1:Sacarose (p/p)	% de J1 dissolvido em 15 s
0,1 mg/0,2 mg	1:2	46
0,1 mg/5 mg	1:50	97
0,1 mg/50 mg	1:500	20

[0120]Os resultados na Tabela 1 mostram que um aumento inesperado da taxa de dissolução ocorreu quando a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose foi cerca de 1:50, entretanto, um aumento substancial da taxa de dissolução ocorreu quando a razão em peso (p/p) entre a dita melfalana flufenamida e sacarose foi 1:2.

Exemplo 3. Teste do efeito da quantidade de sacarose sobre a taxa de dissolução de melfalana flufenamida em solução de glicose

[0121]Uma solução a 1 mg/mL de J1 foi preparada em terc-butanol/água a 1:1. 100 uL desta solução foram adicionados a sete frascos de vidro transparentes de 2 mL contendo sacarose (0,2 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5,0 mg, 7,5 mg, 10 mg e 50 mg). Os frascos de vidro foram usados tal que pudesse ser monitorado que uma mistura homogênea foi formada entre J1 e sacarose antes da secagem por congelamento. Os frascos foram ocasionalmente agitados. Os frascos 1 a 3 mostraram uma solução clara (inspeção visual) depois de 1 a 2 minutos enquanto os frascos 4 a 7 contendo quantidade maior de sacarose precisaram de até 20 minutos antes que todos os blocos de açúcar fossem dissolvidos. Para os frascos 6 e 7 um sistema de duas fases foi observado (t-butanol/água) e uma solução homogênea não foi obtida. Os 7 frascos foram resfriados e secos por congelamento por 36 horas.

[0122]Uma solução de glicose a 5 % contendo 0,08 mg/mL de ácido 3-metóxi-benzoico (0,5 mL) foi adicionada a cada um dos frascos de polipropileno contendo mistura liofilizada de J1:sacarose, um de cada vez. O frasco foi agitado na temperatura ambiente por 15 segundos, a solução foi filtrada através de um disposi-

tivo de filtro fornecido com o frasco, e transferida para um frasco de vidro para análise de concentração de J1 com HPLC. Comparando os valores integrais de HPLC para os picos de J1 com uma curva de calibração, as concentrações em mg/mL podem ser calculadas. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Dissolução de J1 depois de 15 segundos em uma solução de glicose a 5 %.

Amostra	Área (254 nM)	Padrão int. da área (305 nM)	solubilidade mg/mL (15 s)	J1:sacarose (p/p)	% de J1 dissolvido
1	1120	242	0,16	1:2	79
2	998	249	0,14	1:10	71
3	1263	260	0,18	1:25	90
4	1195	254	0,17	1:50	85
5	1173	255	0,17	1:75	83
6	513	250	0,07	1:100	36
7	1204	264	0,17	1:500	85

[0123]A Tabela 2 mostra que a taxa de dissolução de J1 depois de 15 segundos é rápida para todas as razões de sacarose exceto para a amostra 6 onde apenas 36 % dissolveram. Como mencionado acima, as amostras 6 e 7 foram não homogêneas antes da secagem por congelação e isto pode ser uma explanação plausível.

Exemplo 4. Teste do efeito da quantidade de sacarose sobre a taxa de dissolução de melfalana flufenamida em solução de glicose com transferência de frasco

[0124]O Exemplo 3 acima foi repetido, entretanto, com a diferença que depois da filtração, a mistura foi transferida do frasco de filtro de polipropileno para um frasco de vidro para impedir outra dissolução. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Dissolução de J1 depois de 15 segundos em uma solução de glicose a 5 %.

Amostra	Área (254 nM)	Padrão int. da área (305 nM)	solubilidade mg/mL (15 s)	J1:sacarose (p/p)	% de J1 dissolvido
1	906	227	0,13	1:2	64
2	959	238	0,14	1:10	68
3	898	229	0,13	1:25	63
4	924	235	0,13	1:50	65
5	570	217	0,08	1:75	40
6	918	236	0,13	1:100	65
7	811	242	0,11	1:500	57

[0125]A solubilidade de J1 foi um pouco mais baixa do que como descrito no Exemplo 3. Portanto, a transferência para um frasco de vidro quando da condução destes estudos pode ser de importância para impedir outra dissolução. Observar que o padrão interno é 10 % mais baixo nestes experimentos. Isto pode ser explicado pelas diferenças de pressão no frasco de filtro *versus* o frasco de vidro e resulta em diferenças no volume de injeção na HPLC.

Exemplo 5. Teste do efeito da quantidade de sacarose sobre a taxa de dissolução de melfalana flufenamida em solução aquosa

[0126]Outros experimentos foram realizados para investigar o efeito de glicose sobre a dissolução de J1 depois de 15 segundos. A secagem por congelamento foi realizada como acima, mas ao invés de uma solução de glicose a 5 %, uma solução aquosa contendo 0,08 mg/mL de ácido 3-metoxibenzoico (0,5 mL) foi adicionada a cada um dos frascos de vidro, um de cada vez. O frasco foi agitado na temperatura ambiente por 15 segundos e transferido para um frasco de propileno, filtrado, e transferido para um frasco de vidro para impedir outra dissolução. A concentra-

ção de J1 foi determinada com HPLC. O experimento foi conduzido em duplicata (a e b). Os resultados são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Dissolução de J1 depois de 15 segundos em uma solução aquosa.

Amostra	Área (254 nM)	Padrão int. da área (305 nM)	solubilidade mg/mL (15 sec)	J1:sacarose (p/p)	% de J1 dissolvido
1a	1032	205	0,15	J1:Sac 1:2	73
1b	968	209	0,14		68
2a	945	206	0,13	J1:Sac 1:10	67
2b	850	202	0,12		60
3a	876	197	0,12	J1:Sac 1:25	62
3b	879	203	0,12		62
4a	971	209	0,14	J1:Sac 1:50	69
4b	889	204	0,13		63
5a	464	203	0,06	J1:Sac 1:75	32
5b	571	204	0,08		40
6a	473	207	0,07	J1:Sac 1:100	33
6b	907	216	0,13		64
7a	782	214	0,11	J1:Sac 1:500	55
7b	773	221	0,11		54

[0127]A Tabela 4 vs Tabela 3 mostra que a quantidade de J1 dissolvido depois de 15 segundos é mais ou menos a mesma quando água é usada ao invés de uma solução de glicose a 5 %. O parâmetro mais importante parece ser a quantidade de sacarose nos frascos secos por congelamento. Os resultados com razão de J1:sacarose \leq 1:50 parecem mais compatíveis do que os resultados com razões de

J1:sacarose mais altas.

Exemplo 6. Teste de estabilidade de solução de J1:terc-butanol

[0128]A estabilidade da solução contendo J1 e terc-butanol:água, 1:1 (v/v), foi testada. Uma solução compreendendo terc-butanol:água 1:1 (v/v) e J1 em uma concentração de 1 mg/ml, foi deixada na temperatura ambiente por 5 dias. A quantidade de J1 foi medida por HPLC e o sinal diminuiu para 97,2 % a 85,5 %, isto é uma diminuição de 11,7 %. Um experimento similar, onde J1 foi dissolvido em uma solução aquosa de etanol ácido forneceu uma degradação que pareceu muito mais rápida.

Exemplo 7. Regime de dosagem das preparações da invenção

[0129]As preparações farmacêuticas liofilizadas da presente invenção, compreendendo cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e sacarose são testadas clinicamente. Pacientes com malignidade avançada em bom estado de desempenho, com funções de órgão maior preservadas e que não são melhoráveis à terapia anti-câncer padrão mas em necessidade de tratamento médico, serão registrados no estudo. Inicialmente um projeto de titulação de dose acelerada é escolhido de modo a minimizar o número de pacientes tratados abaixo do nível biologicamente ativo, que reduzem suas chances de benefício terapêutico. Um paciente será tratado em cada nível de dose até que uma dose que limita a toxicidade seja observada. O estudo depois muda para um projeto conservativo com coortes de 3 a 6 pacientes por nível de dose até que a dose tolerada máxima seja atingida.

[0130]A dose de partida para o estudo será uma dose fixa de 25 mg de J1 (aproximadamente 14 mg/m²) que representa em termos equimolares uma dose de melfalana de 14 mg ou 8 mg/m². As doses serão aumentadas/reduzidas de acordo com a toxicidade observada, seguindo um programa de dosagem predefinido. O regime de aumento de dose é fundamentado no desejo e necessidade de tão rapidamente quanto possível fornecer benefício terapêutico aos pacientes individuais em-

bora tomada devida consideração em protegê-los contra toxicidade desfavorável. A solução de J1 será administrada como uma infusão iv toda 3^ª semana para 3 a 6 ciclos de tratamento dependendo da tolerância e resposta do tumor.

[0131]Todos os pacientes receberão a solução de J1 solução como uma infusão iv de 30 minutos no dia 1 de cada ciclo de tratamento, com 21 dias entre tratamentos e com a possibilidade de ser postergado até 3 semanas esperando por eventos adversos clinicamente relevantes para voltar ao grau 1 ou menos. Os pacientes são planejados para receber pelo menos 3 ciclos de tratamento. Os pacientes voltarão à clínica para verificações de segurança no dia 8, 10 a 12, 15 e 21 de cada ciclo. O programa de eventos será repetido a cada ciclo de tratamento até 6 ciclos de tratamento, dependendo da toxicidade observada e resposta do tumor.

Administração do tratamento

[0132]Todos os pacientes neste estudo são planejados para receber pelo menos 3 ciclos de tratamento com 21 dias entre administrações do tratamento. Para pacientes com doença estável ou remissão de tumor objetivo e toxicidade tolerável no final do ciclo 3, o tratamento pode ser prolongado para 3 ciclos adicionais dentro do estudo no critério do investigador. Depois o paciente parte do estudo. O tratamento de estudo será administrado por intermédio de um cateter venoso central, que será implantado/inserido de acordo com rotinas clínicas padrão. O concentrado de J1 será diluído pela farmácia em 250 ml de glicose a 5 %. O conjunto de tubo de infusão deve ser pré-cheio com glicose a 5 %. O tempo da preparação até o final da infusão não deve exceder 60 minutos, isto é a infusão deve iniciar assim que possível, mas não mais tarde do que 30 minutos a partir da preparação e deve ser administrada como uma infusão iv central de 30 minutos. Tratamento profilático com o fármaco anti-emético (por exemplo, Navoban; 5 mg iv e Betapred; 4 mg iv) antes da administração da solução de J1 é recomendado. Fármacos anti-eméticos subsequentes contra êmese retardada serão administrados no critério do investigador. Os paci-

entes permanecerão na clínica por pelo menos 2 horas depois da parada da administração do fármaco de estudo. Tipicamente, a dose de partida para a fase IIa será 50 mg.

Resposta do tumor

[0133]A resposta do tumor será avaliada em valor de referência e/ou toda 3 ou 9 semanas/3º ciclo de tratamento.

[0134]No valor de referência, lesões tumorais serão categorizadas como segue:

Mensurável - Lesões que podem ser exatamente medidas em pelo menos uma dimensão (diâmetro mais longo a ser registrado) como ≥ 20 mm com técnicas convencionais ou como ≥ 10 mm com varredura de CT espiral ou MRI.

Não mensurável - Todas as outras lesões, incluindo lesões pequenas (diâmetro mais longo < 20 mm com técnicas convencionais ou < 10 mm com varredura de CT espiral ou MRI) e lesões verdadeiramente não mensuráveis (isto é lesões ósseas, doença leptomeníngea, ascite, efusão pleural/pericárdica, doença inflamatória da mama, linfangite cutânea/pulmonar, massas abdominais que não são confirmadas e seguidas por técnicas de imageamento, e lesões císticas).

[0135]Lesões mensuráveis de até um máximo de 5 lesões por órgão e 10 lesões no total, representativas de órgãos envolvidos, devem ser identificadas como lesões alvos e serão registradas e medidas em valor de referência. Lesões alvos devem ser selecionadas na base de seu tamanho (aqueles com os diâmetros mais longos) e sua adequabilidade para medições repetitivas exatas. Uma soma do diâmetro mais longo para todas as lesões alvos será calculada e relatada como a soma do valor de referência do diâmetro mais longo. A soma do valor de referência do diâmetro mais longo será usado como a referência pela qual caracterizar a resposta do tumor objetivo.

[0136]Todas as outras lesões (ou sítios de doença) devem ser identificadas

como lesões não alvos e também devem ser registradas no valor de referência. Medidas destas lesões não são necessárias, mas a presença ou ausência de cada deve ser observada por todo o seguimento.

Critérios de resposta para avaliação de lesões alvos

Resposta completa (CR) - O desaparecimento de todas as lesões alvos.

Resposta parcial (PR) - Pelo menos uma diminuição de 30 % na soma do diâmetro mais longo de lesões alvos, tomando como referência a soma do valor de referência do diâmetro mais longo.

Doença estável (SD) - Nem a diminuição suficiente para qualificar quanto à resposta parcial, nem aumento suficiente para qualificar quanto à doença progressiva, tomando como referência a menor soma de diâmetro mais longo desde que o tratamento iniciou.

Doença progressiva (PD) - Pelo menos um aumento de 20 % na soma do diâmetro mais longo de lesões alvos, tomando como referência a menor soma de diâmetro mais longo registrado desde que o tratamento iniciou ou o aparecimento de uma ou mais lesões novas.

Critérios de resposta para avaliação de lesões não alvos

Resposta completa (CR) - O desaparecimento de todas as lesões não alvos e normalização do nível de marcador tumoral.

Doença estável (SD) - A persistência de uma ou mais lesões não alvos e/ou a manutenção do nível de marcador tumoral acima dos limites normais.

Doença progressiva (PD) - O aparecimento de uma ou mais lesões novas e/ou progressão inequívoca de lesões não alvos existentes.

Outras formas de realização

[0137]Deve ser entendido que embora a invenção tenha sido descrita em combinação com a descrição detalhada desta, a descrição precedente é intencionalmente a ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações.

vindicações anexas. Outro aspectos, vantagens, e modificações estão dentro do es-
copo das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica liofilizada **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e sacarose, em que a razão em peso (p/p) entre o dito cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e sacarose é de 1:25 a 1:75.
2. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão em peso (p/p) entre o dito cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e sacarose é 1:50.
3. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende 50 mg de cloridrato de melfalana flufenamida (J1) e 2,5 g de sacarose.
4. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é livre, ou substancialmente livre, de solventes orgânicos.
5. Composição **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma preparação farmacêutica liofilizada de cloridrato de melfalana flufenamida (J1), conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma solução fisiologicamente aceitável.
7. Kit de combinação de partes **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:
 - (i) uma preparação farmacêutica liofilizada, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4; e
 - (ii) uma solução fisiologicamente aceitável.
8. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso como um medicamento.

9. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso no tratamento e/ou prevenção de câncer.

10. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito câncer é qualquer um dentre câncer de ovário, câncer de pulmão, câncer de bexiga, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer de mama ou câncer hematológico.

11. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita preparação farmacêutica liofilizada é fornecida toda 3^a semana.

12. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita preparação farmacêutica liofilizada é fornecida toda 3^a semana em 3 a 6 ciclos de tratamento.

13. Preparação farmacêutica liofilizada, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para uso antes da transplantação.

14. Kit de combinação de partes, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de câncer.