

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 424**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.12.2014 PCT/US2014/072319**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2014 E 14824749 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 3086774**

54 Título: **Formulaciones de romidepsina y usos de estas**

30 Prioridad:

**27.12.2013 US 201361921361 P**

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

**26.09.2018**

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)  
86 Morris Avenue  
Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, LIANFENG;  
HUI, HO-WAH;  
NARINGREKAR, VIJAY y  
YANG, GANG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 683 424 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de romidepsina y usos de estas

### Campo

5 En la presente memoria se proporcionan formulaciones líquidas de romidepsina. También se proporcionan métodos para producir estas formulaciones y usos de estas.

### Antecedentes

10 El cáncer es un gran problema sanitario público en los Estados Unidos y en el mundo. Actualmente, una de cada 4 muertes en los Estados Unidos se debe al cáncer. Cada año, la American Cancer Society estima los números de nuevos casos de cáncer y las muertes esperadas en los Estados Unidos en el año actual y compila los datos más recientes sobre la incidencia, mortalidad y supervivencia relacionados con el cáncer sobre la base de los datos de la incidencia del National Cancer Institute, los Centers for Disease Control and Prevention, y la North American Association of Central Cancer Registries y los datos de mortalidad del National Center for Health Statistics. Se previó que se produjera un total de 1.596.670 nuevos casos y 571.950 muertes de cáncer en los Estados Unidos en 2011. Las tasas globales de incidencia del cáncer eran estables desde el final de los años 90. La reducción en las tasas globales de muerte por cáncer desde 1990 en hombres y 1991 en mujeres se tradujeron en la evitación de aproximadamente 898.000 muertes por cáncer. A pesar de un progreso obvio, aproximadamente 560.000 personas murieron por cáncer en 2006 solo en los Estados Unidos. El envejecimiento de la población general y el desarrollo de nuevas formas de cáncer contribuyen al problema.

20 Se ha mostrado que la romidepsina tiene actividades anticancerosas. El fármaco está aprobado en los EE UU para el tratamiento de linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma periférico de células T (PTCL), y se está ensayando actualmente, por ejemplo, para uso en el tratamiento de pacientes con otras malignidades hematológicas (p. ej., mieloma múltiple, etc.) y tumores sólidos (p. ej., cáncer de próstata, cáncer pancreático, etc.). Se piensa que actúa mediante la inhibición selectiva de desacetilasas (p. ej., histona desacetilasa, tubulina desacetilasa), nuevas dianas prometedoras para el desarrollo de una nueva clase de terapias anticancerosas (Bertino y Otterson, *Expert Opin Investig Drugs* 20(8):11151-1158, 2011). Un modo de acción implica la inhibición de una o más clases de histona desacetilasas (HDAC).

25 Como el cáncer sigue siendo un gran problema sanitario público a nivel mundial, existe una necesidad continuada de terapias efectivas para tratar el cáncer.

30 WO2013/106696 A1 describe formulaciones de romidepsina/manitol que comprenden un tampón, etanol y propileno glicol en rangos de proporción específicos.

### Compendio

35 En una realización, en la presente memoria se proporciona una formulación que consiste esencialmente en: romidepsina en una concentración de 1 mg/mL a 10 mg/mL; propileno glicol (PG); etanol (EtOH); y un tampón citrato, en la que la relación de PG, EtOH y el tampón citrato es 70% de PG, 20% de EtOH y 10% de tampón citrato, en la que el pH de la formulación está en un rango entre 3,0 y 6,0. En una realización, en la presente memoria se proporciona una formulación que consiste esencialmente en: romidepsina en una concentración de 1 mg/mL a 10 mg/mL; propileno glicol (PG); etanol (EtOH); y un tampón acetato, en la que la relación de PG, EtOH y el tampón acetato es 30% de PG, 30% de EtOH y 40% del tampón acetato, en la que el pH de la formulación está en un rango entre 3,0 y 6,0.

40 En una realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de romidepsina para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas. En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan formulaciones de romidepsina para uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, los cánceres incluyen, pero no están limitados a, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y semejantes. En determinadas realizaciones, el cáncer es una malignidad hematológica. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido.

45 En una realización, se proporcionan métodos para producir una formulación de romidepsina.

### Descripción detallada

#### Definiciones

50 Tal y como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "una" y el artículo definido "el" incluyen los referentes plurales, así como singulares, a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular según determina un experto en la técnica,

que depende, en parte, de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa en 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En determinadas realizaciones, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa en el 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, o 0,05% de un valor o rango dado.

5 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En determinadas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la diseminación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto o forma de dosificación proporcionada en la presente memoria, con o sin uno o más agentes activos adicionales, después del diagnóstico o del inicio de los síntomas de la enfermedad particular.

15 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de esta. En determinadas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con o a la administración de un compuesto o forma de dosificación proporcionada en la presente memoria, con o sin uno o más agentes activos adicionales, antes del inicio de los síntomas, particularmente a sujetos que presentan riesgo de la enfermedad o trastornos proporcionados en la presente memoria. Los términos engloban la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad particular. En determinadas realizaciones, los sujetos con un historial familiar de una enfermedad son candidatos potenciales para regímenes preventivos. En determinadas realizaciones, los sujetos que tienen un historial de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede usarse indistintamente con el término "tratamiento profiláctico".

25 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "gestionar", "gestionando" y "gestión" se refieren a prevenir o ralentizar la progresión, diseminación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de esta. Frecuentemente, los efectos beneficiosos que obtiene un sujeto de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado la cura de la enfermedad o trastorno. A este respecto, el término "gestionando" engloba tratar a un sujeto que ha padecido la enfermedad particular en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, "mejoría" de los síntomas de un trastorno particular por la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier atenuación, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que puede atribuirse a o está asociada con la administración de la composición.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto significa una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más agentes adicionales, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o gestión de la enfermedad o trastorno. Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" pueden englobar una cantidad que mejora la terapia global, reduce, retrasa o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más agentes adicionales, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede englobar una cantidad que mejora la profilaxis global o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

50 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "sujeto" se define en la presente memoria para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y semejantes. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano. En realizaciones particulares, un sujeto que tiene cáncer es un sujeto que ha sido previamente diagnosticado como que tiene cáncer.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, "neoplasma" es una masa anormal de tejido que se produce como resultado de la neoplasia. El crecimiento de las células neoplásicas supera a y no está coordinado con el de los tejidos normales que lo rodean. El crecimiento persiste de la misma manera excesiva incluso después del cese del estímulo. Habitualmente causa un bulto o tumor. Los neoplasmas pueden ser benignos, premalignos (carcinoma *in situ*) o malignos (cáncer).

5 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, "tumor" se refiere a todo crecimiento celular y proliferación neoplásica, ya sea maligna o benigna, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, "neoplásico" se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que produce un crecimiento tisular anormal. Así, las "células neoplásicas" incluyen células malignas y benignas que tienen un crecimiento celular desregulado o no regulado.

10 Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no están limitados a, linfoma, leucemia, y tumores sólidos, tales como, por ejemplo, cáncer de pulmón. En una realización, el término "cáncer" tal y como se usa en la presente memoria incluye, pero no está limitado a, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre. El término "cáncer" se refiere a una enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos, incluyendo, pero no limitado a, cánceres de la vejiga, hueso o sangre, cerebro, mama, cuello uterino, pecho, colon, endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, nodos linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero no están limitados a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, meningioma atípico, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno con mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal en estadio C y D de Dukes, carcinoma colorrectal no reseccionable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células B cutáneo, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero no limitado a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de las células de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia ossificans progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo reseccionado, carcinoma hepatocelular no reseccionable, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma quiescente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de tiroides medular, y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término trastorno o enfermedad "proliferativa" se refiere a una proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que produce un perjuicio (es decir, malestar o esperanza de vida disminuida) al organismo multicelular. Por ejemplo, tal y como se usa en la presente memoria, trastorno o enfermedad proliferativa incluye trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

40 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "recidiva" se refiere a una situación en la que un sujeto, que ha tenido una remisión del cáncer después de una terapia, tiene un retorno de células cancerosas.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "refractario" o "resistente" se refiere a una circunstancia en la que un sujeto, incluso después de tratamiento intensivo, tiene células cancerosas residuales en el cuerpo.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "resistencia a fármacos" se refiere a la condición cuando una enfermedad no responde al tratamiento de un fármaco o fármacos. La resistencia a fármacos puede ser bien intrínseca, que significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o fármacos, o puede ser adquirida, que significa que la enfermedad cesa de responder a un fármaco o fármacos a los que la enfermedad ha respondido previamente. En determinadas realizaciones, la resistencia a fármacos es intrínseca. En determinadas realizaciones, la resistencia a fármacos es adquirida.

50 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "agente anticanceroso" o "agente terapéutico del cáncer" se pretende que incluya inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), incluyendo, pero no limitado a, la romidepsina, agentes antiproliferativos y agentes quimioterapéuticos, incluyendo, pero no limitado a, antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, metotrexato, fludarabina, citarabina (también conocida como arabinósido de citosina o Ara-C), y citarabina a altas dosis), agentes antimicrotúbulos (p. ej., alcaloides de vinca, tales como vincristina y vinblastina; y taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (p. ej., mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, melfalán, ifosfamida, carmustina, azacitidina, decitabina, busulfán, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, y nitrosoureas, tales como carmustina, lomustina, biscloroetilnitrosourea, e hidroxourea), agentes de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216), y CI-973), antraciclinas (p. ej., doxorubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (p. ej., mitomicina, bleomicina, idarrubicina, adriamicina, daunomicina (también conocida como daunorubicina, rubidomicina, o cerubidina), y mitoxantrona), inhibidores de topoisomerasa (p. ej., etopósido y camptotecinas),

antagonistas de purina o antagonistas de pirimidina (p. ej., 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, clofarabina, y gemcitabina), agentes de maduración de la célula (p. ej., trióxido de arsénico y tretinoína), inhibidores de las enzimas de reparación del ADN (p. ej., podofilotoxinas, etopósido, irinotecán, topotecán, y tenipósido), enzimas que previenen la supervivencia celular (p. ej., asparaginasa y pegaspargasa), inhibidores de la histona desacetilasa (p. ej., vorinostat), cualesquiera otros agentes citotóxicos (p. ej., fosfato de estramustina, dexametasona, prednimustina, y procarbazona), hormonas (p. ej., dexametasona, prednisona, metilprednisolona, tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), anticuerpos monoclonales (p. ej., gemtuzumab ozogamicina, alemtuzumab, rituximab, e itrio-90-ibritumomab tiuxetán), inmunomoduladores (p. ej., talidomida y lenalidomida), inhibidores de la quinasa Bcr-Abl (p. ej., AP23464, AZD0530, CGP76030, PD180970, SKI-606, imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN107 (nilotinib), y VX-680), agonistas o antagonistas de hormonas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinastas, cirugía, radioterapia (p. ej., radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral), hipertermia y crioterapia, y agentes para atenuar cualesquiera efectos adversos (p. ej., antieméticos).

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente en límites de tiempo no específicos a no ser que se indique otra cosa. En una realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras realizaciones, los agentes terapéuticos están en composiciones o formas de dosificación unitaria separadas. En determinadas realizaciones, un primer agente puede administrarse antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), esencialmente concomitantemente con, o después de a (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de un segundo agente terapéutico.

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos "composición", "formulación" y "forma de dosificación" se pretende que engloben productos que comprenden el o los ingredientes especificados (en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualesquiera producto o productos que se produzcan, directamente o indirectamente, de la combinación del o de los ingredientes especificados en la o las cantidades especificadas.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "excipiente" se refiere a una sustancia farmacológicamente inactiva usada como un vehículo para el ingrediente activo de una medicación o como agente de volumen para permitir una dosificación conveniente y exacta de un ingrediente activo.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesiva u otros problemas o complicaciones, proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable. En una realización, por "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que cualquier diluyente(s), excipiente(s) o vehículo(s) en la composición, formulación, o forma de dosificación son compatibles con los demás ingredientes y no perjudiciales para el receptor de estos. Véase. p. ej., Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición; Rowe et al., ed., *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association*: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª Edición; Ash y Ash ed., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se pretende que incluyan sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos relativamente no tóxicos. Las sales de adición de ácido pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien sin disolvente o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y semejantes, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, benecenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y semejantes. También están incluidas las sales de aminoácidos tales como arginato y semejantes, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y semejantes (véase, por ejemplo, Berge, *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

Una forma de sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto puede prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o separadamente haciendo reaccionar la funcionalidad de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido típicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, camforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hernisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y semejantes. Las sales con metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y semejantes. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales pueden incluir, cuando sea apropiado, cationes no tóxicas de amonio, amonio cuaternario y amina formadas usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior, y sulfonato de arilo.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto se diferencia de las varias formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otra forma las sales con equivalentes a la forma parental del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Tal y como se usan en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, los términos, "polimorfos" y "formas polimórficas" y términos relacionados se refieren a una de una variedad de diferentes estructuras de cristal que puede adoptar un compuesto particular. En algunas realizaciones, los polimorfos se producen cuando un compuesto químico particular puede cristalizarse en más de una organización estructural. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros vibracionales como resultado de la organización o conformación de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por los polimorfos afectan a los parámetros farmacéuticos tales como estabilidad en el almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), y velocidades de disolución (un factor importante para determinar la biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando está comprendida por un polimorfo que cuando está comprendida por otro polimorfo) o cambios mecánicos (p. ej., los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento al convertirse un polimorfo cinéticamente favorecido en un polimorfo más estable termodinámicamente) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la degradación a alta humedad). Como consecuencia de las diferencias en solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden producir una ausencia de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, podría ser más probable que un polimorfo formara solvatos o las impurezas podrían ser difíciles de eliminar por filtrado y lavado (es decir, la distribución de la forma y tamaño de las partículas podría ser diferente en un polimorfo respecto al otro).

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término, "solvato" se refiere a una forma de cristal de una sustancia que contiene disolvente.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "hidrato" se refiere a una forma de cristal adoptada por un compuesto particular en el que se incorpora una cantidad bien estequiométrica o no estequiométrica de agua en la red de cristal.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "profármaco" se refiere a formas estructuralmente modificadas del compuesto que fácilmente experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Los profármacos son útiles frecuentemente porque, en algunas situaciones, puede ser más fácil administrarlos que el compuesto o fármaco parental. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles por administración oral mientras el fármaco parental no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco parental. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados profármaco, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "anhidro" se refiere a una forma de un compuesto que carece sustancialmente de agua. Un experto en la técnica apreciará que un sólido

anhidro puede contener varias cantidades de agua residual en el que esa agua no está incorporada en la red cristalina. Dicha incorporación de agua residual puede depender de la higroscopicidad de un compuesto y de las condiciones del almacenamiento.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "isoestructural" o "isoestructura" se refiere a dos o más formas sólidas de un compuesto que contienen esencialmente la misma organización tridimensional de unidades estructurales geoméricamente similares. En algunas realizaciones, las formas "isoestructurales" muestran dimensiones de celda unitaria similares o idénticas, el mismo grupo espacial, y coordinadas atómicas similares o idénticas para los átomos comunes. En algunas realizaciones, las formas "isoestructurales" tienen la misma estructura, pero no las mismas dimensiones de celda ni la misma composición química, y tienen una variabilidad comparable en sus coordenadas atómicas con las de las dimensiones de celda y composición química.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "líoofilizar" se refiere al proceso para aislar una sustancia sólida de una disolución y/o eliminación del disolvente. En algunas realizaciones, esto puede conseguirse por varias técnicas conocidas para un experto en la técnica, incluyendo, por ejemplo, evaporación (p. ej., en vacío, por ejemplo, por evaporación giratorio), secado por congelación y/o congelando la disolución y eliminando por vaporización el disolvente congelado en condiciones de vacío, etc.

Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "parenteral" incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, el término "carece sustancialmente de" significa que contiene no más de una cantidad insignificante. En algunas realizaciones, una composición o preparación "carece sustancialmente de" un elemento recitado si contiene menos del 5%, 4%, 3%, 2%, o 1%, en peso del elemento. En algunas realizaciones, la composición o preparación contiene menos del 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% o menos del elemento recitado. En algunas realizaciones, la composición o preparación contiene una cantidad indetectable del elemento recitado.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, la expresión "dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de una formulación apropiada para un sujeto que se va a tratar (p. ej., para una única dosis); conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un agente activo seleccionada para producir un efecto terapéutico deseado (entendiéndose que pueden requerirse múltiples dosis para conseguir un efecto deseado u óptimo), opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede proporcionarse en una cantidad predeterminada. La dosis unitaria puede ser, por ejemplo, un volumen de líquido (p. ej., un vehículo aceptable) que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos, una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos en forma sólida, una formulación de liberación sostenida o dispositivo de liberación de fármacos que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes terapéuticos, etc. Se apreciará que una dosis unitaria puede contener una variedad de componentes además del o de los agentes terapéuticos. Por ejemplo, los vehículos (p. ej., vehículos farmacéuticamente aceptables), diluyentes, estabilizantes, tampones, conservantes, etc. aceptables, pueden incluirse como se describe *infra*. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de una formulación de la presente descripción será decidido por el médico responsable en el alcance de un criterio médico razonable. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular puede depender de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; tiempo de administración, y tasa de excreción del compuesto activo específico empleado; duración del tratamiento; fármacos y/o terapias adicionales usadas en combinación o de manera coincidente con el o los compuestos específicos empleados, y factores semejantes muy conocidos en las técnicas médicas.

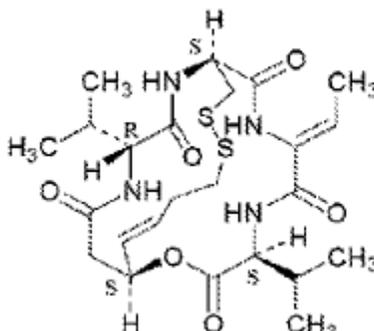
45 Tal y como se usa en la presente memoria, y a no ser que se especifique otra cosa, un compuesto descrito en la presente memoria se pretende que englobe todos los posibles estereoisómeros, a no ser que se especifique una estereoquímica particular. Cuando los isómeros estructurales de un compuesto son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, el compuesto puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones; o también denominado tautomerismo de valencia en el compuesto.

#### Romidepsina

55 La romidepsina es un producto natural que fue aislado de *Chromobacterium violaceum* por Fujisawa Pharmaceuticals (Solicitud de Patente Japonesa Publicada Hei 7 (1995)-64872; y Patente U.S. 4.977.138, presentada el 11 de diciembre, 1990). Varias preparaciones y purificaciones de romidepsina se describen en la Publicación PCT WO 02/20817.

La romidepsina es un péptido bicíclico que consiste en cuatro residuos de aminoácidos (D-valina, D-cisteína, dehidrobutirina, y L-valina) y un nuevo ácido (ácido 3-hidroxi-7- mercapto-4-heptenoico), que contiene enlaces tanto amida como éster. La romidepsina puede obtenerse de *C. violaceum* usando fermentación. También puede

prepararse por medios sintéticos o semisintéticos. La síntesis total de la romidepsina reportada por Kahn *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.* 118:7237-7238, 1996) implica 14 etapas y rinde la romidepsina con un rendimiento global del 18%. La estructura de la romidepsina se muestra a continuación (fórmula I):

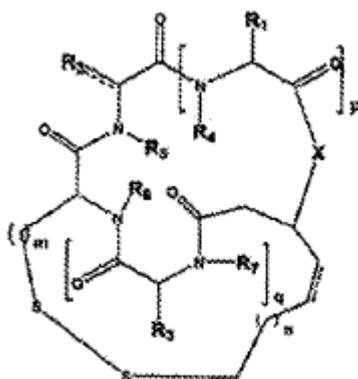


5 Se ha mostrado que la romidepsina tiene actividades antimicrobianas, inmunosupresoras, y antitumorales. En los EE. UU, está aprobada para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) y linfoma periférico de células T (PTCL). Actualmente, se está ensayando para mieloma múltiple y tumores sólidos (p. ej., cáncer de próstata, cáncer pancreático, etc.) y se piensa que actúa inhibiendo selectivamente las desacetilasas (p. ej., histona desacetilasa, tubulina desacetilasa) (Nakajima *et al.*, *Exp Cell Res* 241: 126-133, 1998). Un modo de acción de la romidepsina implica la inhibición de una o más clases de histona desacetilasas (HDAC). Las preparaciones y purificación de la romidepsina se describen, por ejemplo, en la Patente U.S. 4.977.138 y Publicación de Solicitud PCT Internacional WO 02/20817.

15 Las formas ejemplares de romidepsina incluyen, pero no están limitadas a, sales, ésteres, profármacos, isómeros, estereoisómeros (p. ej., enantiómeros, diastereómeros), tautómeros, formas protegidas, formas reducidas, formas oxidadas, derivados, y combinaciones de estos, con la actividad deseada (p. ej., actividad inhibidora de desacetilasa, inhibición agresiva, citotoxicidad). En determinadas realizaciones, la romidepsina es un material de grado farmacéutico y cumple con los estándares de la Farmacopea de los EE. UU, Farmacopea japonesa o Farmacopea europea. En determinadas realizaciones, la romidepsina es al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, al menos 99,9%, o al menos 99,95% pura. En determinadas realizaciones, la romidepsina es al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, al menos 99,9%, o al menos 99,95% monomérica. En determinadas realizaciones, no existen impurezas detectables en los materiales de romidepsina (p. ej., material oxidado, material reducido, material dimerizado u oligomerizado, productos secundarios, etc.). La romidepsina incluye típicamente menos del 1,0%, menos del 0,5%, menos del 0,2%, o menos del 0,1% de otros materiales desconocidos totales. La pureza de la romidepsina puede evaluarse por la apariencia, HPLC, rotación específica, espectroscopía de RMN, espectroscopía de IR, espectroscopía de UV/Visible, análisis por difracción de rayos X de polvo (XRPD), análisis elemental, LC-espectroscopía de masa, o espectroscopía de masa.

En una realización, la formulación contiene un derivado de romidepsina.

En una realización, el derivado de romidepsina tiene la fórmula (II):



(II)

30 en la que

n es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

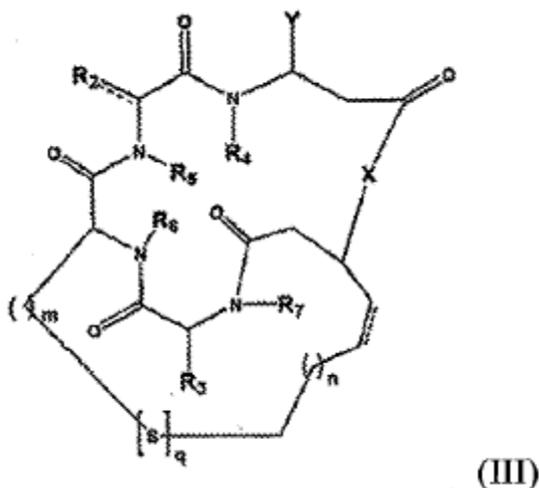
p y q son independientemente 1 o 2;

X es 0, NH, o NR<sub>8</sub>;

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno, alifático no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico; heteroalifático no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico; arilo no sustituido o sustituido; o heteroarilo no sustituido o sustituido; y R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son independientemente hidrógeno, o alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico; y formas farmacéuticamente aceptables de este.

En una realización, m es 1, n es 1, p es 1, q es 1, X es 0, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son alifático acíclico no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado. En una realización, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son todos hidrógeno.

10 En una realización, el derivado de romidepsina tiene la fórmula (III):



en la que:

m es 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2 o 3;

15 q es 2 o 3;

X es 0, NH, o NR<sub>8</sub>;

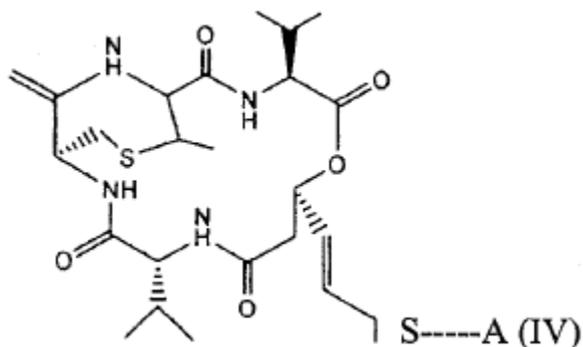
Y es ORB, o SR<sub>8</sub>;

20 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno, alifático no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, heteroalifático no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, arilo no sustituido o no sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, y formas farmacéuticamente aceptables de este.

En una realización, m es 1, n es 1, q es 2, X es NH y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son alifático acíclico no sustituido o sustituido, ramificado o no ramificado. En una realización, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, y R<sub>7</sub> son todos hidrógeno.

25 En una realización, el derivado de romidepsina tiene la fórmula (IV):



en la que:

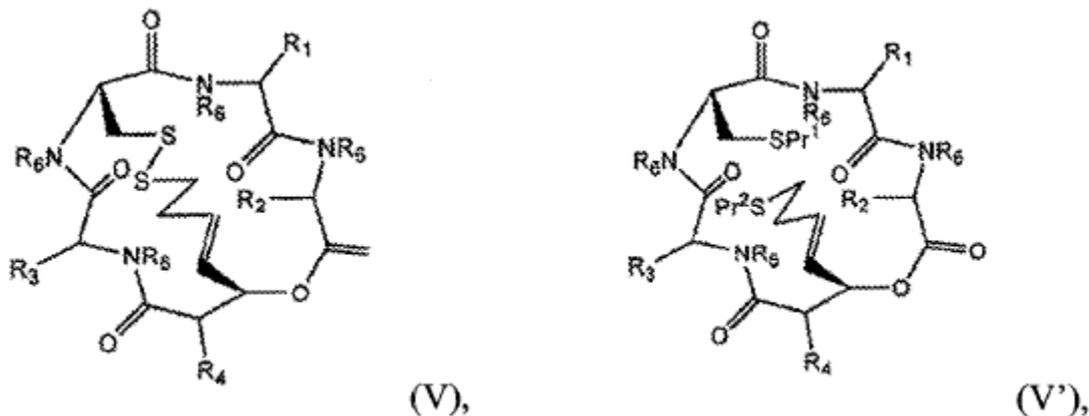
5 A es un resto que se escinde bajo condiciones fisiológicas para rendir un grupo tiol e incluye, por ejemplo, un resto acilo alifático o aromático (para formar un enlace tioéster), un tioxi alifático o aromático (para formar un enlace disulfuro), o semejantes, y las formas farmacéuticamente aceptables de este. Dichos grupos alifáticos o aromáticos pueden incluir un grupo alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. A puede ser, por ejemplo, -COR<sub>1</sub>, -SC(=O)-O-R<sub>1</sub>, o -SR<sub>2</sub>;

10 R<sub>1</sub> es independientemente hidrógeno, amino sustituido o no sustituido, alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, grupo aromático sustituido o no sustituido, grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. En una realización, R<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, bencilo, o bromobencilo;

15 R<sub>2</sub> es un grupo alifático sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, un grupo aromático sustituido o no sustituido, un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

En una realización, R<sub>2</sub> es metilo, etilo, 2- hidroxietilo, isobutilo, un ácido graso, un bencilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, cisteína, homocisteína, o glutatión.

En una realización, los derivados de romidepsina tienen las fórmulas (V) o (V'):



20 en las que:

cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> es el mismo o diferente y representan un resto de cadena lateral de aminoácido;

cada R<sub>6</sub> es el mismo o diferente y representa hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

Pr<sup>1</sup> y Pr<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y representan hidrógeno o un grupo protector de tiol.

25 En una realización, los restos de cadena lateral de aminoácido son aquellos derivados de aminoácidos naturales. En una realización, los restos de cadena lateral de aminoácido son aquellos derivados de aminoácidos no naturales.

En una realización, cada cadena lateral de aminoácido es un resto seleccionado de hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -L-O-C(O)-R', -L-C(O)-O-R'', -L-A, -L-NR''R'', -L-Het-C(O)-Het-R'', y -L-Het-R'', en el que L es un grupo alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), A es fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada R' es el mismo o diferente y representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cada R'' es el mismo o diferente y representa H o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada -Het- es el mismo o

diferente y es un espaciador de heteroátomo seleccionado de -O-, -N(R<sup>m</sup>)-, y -S-, y cada R<sup>m</sup> es el mismo o diferente y representa hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En una realización, R<sub>6</sub> es hidrógeno.

5 En una realización, Pr<sup>1</sup> y Pr<sup>2</sup> son los mismos o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y un grupo protector seleccionado de un grupo bencilo que está sustituido opcionalmente con alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aciloxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxí, nitro, picolilo, picolil-N-óxido, antrilmetilo, difenilmetilo, fenilo, t-butilo, adamantilo, aciloximetilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metilo, tetrahidropiraniolo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidina, acetamidometilo, benzamidometilo, butoxicarbonilo terciario (BOC), acetilo y sus derivados, benzoílo y sus derivados, carbamoílo, fenilcarbamoílo, y alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamoílo.

10 Varios derivados de romidepsina de fórmula (V) y (V') se describen en la publicación de solicitud PCT WO 2006/129105, publicada el 7 de diciembre, 2006.

15 En una realización, una formulación de romidepsina es una formulación de concentrado líquido para dilución. En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones líquidas que comprenden uno o más componentes adicionales. En algunas de dichas realizaciones, los componentes adicionales se seleccionan del grupo que consiste en, por ejemplo, solubilizantes, estabilizantes, tampones, modificadores de la tonicidad, agentes de volumen, potenciadores/reductores de la viscosidad, tensioactivos, agentes quelantes, adyuvantes, diluyentes, disolventes u otros aditivos farmacéuticos.

En una realización, el componente adicional es un tampón. En una realización, el tampón es un tampón citrato. En otra realización, el tampón es un tampón acetato.

## 20 **Formulaciones farmacéuticas**

En una realización, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas de romidepsina. En una realización, la formulación es una formulación de concentrado líquido. En una realización, la formulación es una formulación de concentrado líquido para dilución. En una realización, una formulación de concentrado líquido para dilución se formula en un disolvente o un sistema de disolventes. En una realización, el sistema de disolventes comprende un tampón citrato. En otra realización, el sistema de disolventes comprende un tampón acetato. En una realización, una formulación de romidepsina es una formulación inyectable.

30 En una realización, el concentrado líquido de romidepsina para dilución se formula en un sistema de disolventes. Se encontró que los asuntos de solubilidad para desarrollar una formulación líquida IV de romidepsina presentaban un problema. La romidepsina es prácticamente insoluble en agua. Por lo tanto, se exploraron las formulaciones basadas en disolventes. La solubilidad de la romidepsina se estudió en los siguientes disolventes y mezclas de disolventes: glicerina:EtOH (1:1); PEG300; PEG 400; Tween 80:EtOH (1:1); dimetilacetamida (DMA); SolutolHS15:EtOH (1:1); NMP; Agua; EtOH:PEG 400 (1:1); EtOH:agua (4:6); EtOH; EtOH:PG (80:20); EtOH:PG (60:40); EtOH:PG (40:60); EtOH:PG (20:80); PG; EtOH:PG (40:60) + 10% agua; EtOH:PG (40:60) + hidroxianizol butilado (BHA)/hidroxitolueno butilado (BHT); y EtOH:PG (40:60) + ácido ascórbico.

35 Los disolventes adecuados para usarse en las formulaciones proporcionadas en la presente memoria consisten esencialmente en propileno glicol (PG), etanol (EtOH) y un tampón. En una realización, el tampón es un tampón citrato. En otra realización, el tampón es un tampón acetato.

En una realización, el sistema de disolventes es una combinación de 70% PEG, 20% EtOH y 10% tampón citrato.

En una realización, el sistema de disolventes es una combinación de 30% PEG, 30% EtOH y 40% tampón acetato.

40 En una realización, una formulación de concentrado líquido se diluye en disolución salina normal.

En una realización, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en varias formas de dosificación para administración parenteral. En una realización, la formulación farmacéutica proporcionada en la presente memoria puede proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administración a sujetos humanos y animales, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del o de los ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, un vial, una jeringa precargada, un cartucho, o una bolsa IV. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiples de esta. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un único contenedor para ser administradas en una forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de forma de dosificación múltiple incluyen un vial.

55 En una realización, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse en una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración del tratamiento precisos pueden variar con la edad, peso, y condición del paciente que se va a tratar, y puede determinarse

empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de datos de ensayo o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que, para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos deberían ajustarse con el tiempo según la necesidad del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

## 5 Administración parenteral

En una realización, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden administrarse parenteralmente por inyección o infusión, para la administración local o sistémica. La administración parenteral, tal y como se usa en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval, y subcutánea.

- 10 En una realización, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria pueden formularse en cualesquiera formas de dosificación que sean adecuadas para la administración parenteral, incluyendo disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para disoluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación pueden prepararse según los métodos convencionales conocidos para los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, p. 15 ej., Remington, *The Science and Practice of Pharmacy, supra*).

- En una realización, las formulaciones farmacéuticas que se pretenden para administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitado a, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes frente al crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes formadores de complejos, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes para ajustar el pH, y gases inertes.

- En una realización, los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, disolución salina, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato (PBS), tampón citrato, tampón acetato, 25 inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringers, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, inyección de Ringers con dextrosa y lactato.

- Los vehículos no acuosos incluyen, pero no están limitados a, aceite fijados de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de 30 cadena media de aceite de coco, y aceite de semilla de palma.

Los vehículos miscibles con agua incluyen, pero no están limitados a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilen glicol líquido (p. ej., polietilen glicol 300 y polietilen glicol 400), propilen glicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

- En una realización, los agentes o conservantes antimicrobianos adecuados incluyen, pero no están limitados a, 35 fenoles, cresoles, mercuriales, bencil alcohol, clorobutanol, metil y propil *p*-hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio (p. ej., cloruro de bencetonio), metil y propil parabenos, y ácido sórbico.

Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, cloruro de sodio, glicerina, y dextrosa.

Los agentes de tamponamiento adecuados incluyen, pero no están limitados a, fosfato, acetato y citrato.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, bisulfito y metabisulfito de sodio.

- 40 Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no están limitados a, hidrocloreuro de procaína.

Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no están limitados a, monolaurato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán 80, y oleato de trietanolamina.

- 45 Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no están limitados a EDTA.

Los agentes ajustadores del pH adecuados incluyen, pero no están limitados a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico y citrato de sodio.

- Los agentes formadores de complejos adecuados incluyen, pero no están limitados a, ciclodextrinas, incluyendo  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina, y sulfobutiléter 50 7- $\beta$ -ciclodextrina (CAPTISOL<sup>®</sup>, CyDex, Lenexa, KS).

En una realización, un vehículo adecuado para una formulación de concentrado líquido de romidepsina es propilen glicol (70): etanol (20): tampón citrato (10) (pH 3,0; 25 mM). En una realización, un vehículo adecuado para una

formulación de concentrado líquido de romidepsina es propilen glicol (70): etanol (20): tampón acetato (10) (pH 3,0; 25 mM).

5 En una realización, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se formulan para una administración de dosificación única o múltiple. En una realización, las formulaciones de dosificación única se envasan en una ampolla, un vial, o una jeringa. En una realización, las formulaciones de dosificación múltiple se envasan en un vial. En una realización, las formulaciones parenterales de dosificación múltiple contienen un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales son estériles, como se conoce y práctica en la técnica.

10 En una realización, las formulaciones farmacéuticas se proporcionan como disoluciones estériles listas para su uso. En otra realización, las formulaciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados para reconstituirse con un vehículo antes de su uso.

### Terapia de combinación

15 En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos. En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más de otros agentes quimioterapéuticos y/o en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos (p. ej., aliviadores del dolor, antiinflamatorios, antibióticos, agentes esteroideos, antifolatos, inhibidores de quinasa, inhibidores de la metil transferasa, anticuerpos, etc.).

20 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más agentes citotóxicos. Los agentes citotóxicos ejemplares incluyen, pero no están limitados a, gemcitabina, decitabina, y flavopiridol. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más taxanos y/o uno o más inhibidores del proteasoma. Los inhibidores del proteasoma ejemplares incluyen, pero no están limitados a, bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>), boronatos de péptidos, salinosporamida A (NPI-0052), lactacistina, epoxomicina (Ac(Me)-Ile-Ile-Thr-Leu-EX), MG-132 (Z-Leu-Leu-Leu-al), PR-171, PS-519, eponemicina, aclacinomicina A, CEP-1612, CVT-63417, PS-341 (boronato de pirazilcarbonil-Phe-Leu), PSI (Z-Ile-Glu(OtBu)-Ala-Leu-al), MG-262 (Z-Leu-Leu-Leu-bor), PS-273 (MNLB), omuralida (*clasto*-lactacistina- $\beta$ -lactona), NLVS (Nip-Leu-Leu-Leu-vinil sulfona), YLVS (Tyr-Leu-Leu-Leu-vs), dihidroeponemicina, DFLB (dansil-Phe-Leu-boronato), ALLN (Ac-Leu-Leu-Nle-al), 3,4-dicloroisocumarina, fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo, TMC-95A, gliotoxina, EGCG ((-)-epigallocatequin-3-galato), YU101 (Ac-hFLFL-ex), y combinaciones de estos.

30 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más antifolatos. En algunas de dichas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más de: ácido folínico (leucovorina), metotrexato, pralatrexato, premextred, triazinato, o combinaciones de estos.

35 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más inhibidores de quinasa (p. ej., inhibidores de tirosina quinasa). En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más anticuerpos que actúan como un inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más de ABT- 869, AC220, AZD7762, BIBW 2992, BMS-690154, CDKIAT7519, CYC116, ISIS3521, GSK690693, GSK-461364, MK-0457, MLN8054, MLN8237, MP470, ON 01910.Na, OSI-930, PHA-739358, R935788, SNS-314, TLN-232, XL147, XL228, XL281, XL418, o XL765.

En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más inhibidores de la metil transferasa.

40 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con uno o más anticuerpos terapéuticos. En algunas realizaciones, los anticuerpos terapéuticos incluyen, pero no están limitados a, bevacizumab, cetuximab, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, panitumumab, pegaptanib, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab, o cualquier anticuerpo que se une a un antígeno unido por uno de estos restos.

45 En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente antiinflamatorio, aliviador del dolor, medicación antináusea, o antipirético. Los agentes antiinflamatorios útiles en los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, aspirina, ibuprofeno, y acetaminofeno.

50 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente esteroideo. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente esteroideo seleccionado del grupo que consiste en dipropionato de alclometasona, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, fosfato y acetato sódico de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, pivalato de clocortolona, cortisol (hidrocortisona), acetato de cortisol (hidrocortisona), butirato de cortisol (hidrocortisona), cipionato de cortisol (hidrocortisona), fosfato sódico de cortisol (hidrocortisona), succinato sódico de cortisol (hidrocortisona), valerato de cortisol (hidrocortisona), acetato de cortisona, desonida, desoximetasona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolido, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluorometolona, flurandrenolida, halcinonida, medrisona, metilprednisolona, acetato de

- metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, tebutato de prednisolona, prednisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, o combinaciones de estos. En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con dexametasona.
- 5 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente para tratar alteraciones gastrointestinales tales como náusea, vómitos, y diarrea. Dichos agentes incluyen, pero no están limitados a, antieméticos, antidiarreicos, reposición de fluidos, reposición de electrolitos, etc.
- 10 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con una reposición o suplementación de electrolitos tales como potasio, magnesio o calcio. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con una reposición o suplementación de electrolitos tales como potasio, y/o magnesio.
- En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente antiarrítmico.
- En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente que incrementa la producción de plaquetas.
- 15 En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente que estimula la producción de células sanguíneas. En determinadas realizaciones, el agente es eritropoyetina.
- En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en combinación con un agente para prevenir la hiperglucemia.
- En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra con otro inhibidor de HDAC o DAC.
- 20 **Métodos de uso**
- En una realización, se proporciona una formulación para uso en el tratamiento, prevención o gestión del cáncer en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de una formulación de concentrado líquido proporcionada en la presente memoria.
- 25 En algunas realizaciones, los cánceres tratables por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, carcinomas, sarcomas, malignidades hematológicas y semejantes. En determinadas realizaciones, el cáncer es una malignidad hematológica. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido.
- 30 En una realización, las malignidades hematológicas que pueden tratarse por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, linfomas, leucemias, mieloma múltiple, cánceres derivados de células plasmáticas, malignidades hematológicas recidivantes, y malignidades hematológicas refractarias. En una realización, los linfomas que pueden tratarse por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, linfomas de células B maduras, linfomas de células T maduras y células asesinas naturales, linfomas de Hodgkin y trastornos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencia. En otra realización, los linfomas que pueden tratarse por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a,
- 35 linfoma linfocítico pequeño, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico de células B, linfoma de células B escindidas pequeño, linfoma de células B no escindidas, linfoma cutáneo de células T (CTCL), y linfoma periférico de células T (PTCL). En otra realización, las leucemias que pueden tratarse por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML),
- 40 leucemia mieloide crónica (CML), ALL con MLL reordenado, incluyendo leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes a la terapia convencional, mieloma múltiple, y cáncer derivado de células plasmáticas.
- 45 En una realización, los cánceres sólidos que pueden tratarse por los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen, pero no están limitados a, cáncer de la piel; nodo linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; páncreas, pulmón; ovario; próstata; colon; rectal; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; huesos; bazo; hígado; vejiga; laringe; o pasajes nasales, y cáncer recidivante o refractario.
- 50 En una realización, una cantidad efectiva de romidepsina que se va a usar es una cantidad terapéuticamente efectiva. En una realización, las cantidades de romidepsina que se van a usar en los métodos proporcionados en la presente memoria incluyen una cantidad suficiente para causar una mejoría en al menos un subconjunto de pacientes respecto a los síntomas, curso global de la enfermedad, u otros parámetros conocidos en la técnica. Las cantidades precisas para cantidades terapéuticamente efectivas de romidepsina en las composiciones farmacéuticas variarán dependiendo de la edad, peso, enfermedad, y condición del paciente.
- 55 En una realización, la romidepsina se administra intravenosamente. En una realización, la romidepsina se administra intravenosamente durante un periodo de 1-6 horas. En una realización, la romidepsina se administra intravenosamente durante un periodo de 3-4 horas. En una realización, la romidepsina se administra

intravenosamente durante un periodo de 5-6 horas. En una realización, la romidepsina se administra intravenosamente durante un periodo de 4 horas.

5 En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 0,5 mg/m<sup>2</sup> a 28 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 0,5 mg/m<sup>2</sup> a 5 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 1 mg/m<sup>2</sup> a 25 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 1 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 1 mg/m<sup>2</sup> a 15 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 2 mg/m<sup>2</sup> a 15 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 2 mg/m<sup>2</sup> a 12 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 4 mg/m<sup>2</sup> a 12 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 6 mg/m<sup>2</sup> a 12 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 8 mg/m<sup>2</sup> a 12 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis que varía de 8 mg/m<sup>2</sup> a 10 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>. En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>.

20 En una realización, la romidepsina se administra en una dosis de 14 mg/m<sup>2</sup> en una infusión iv durante 4 horas en los días 1, 8 y 15 del ciclo de 28 días. En una realización, el ciclo se repite cada 28 días.

En una realización, se administran dosis crecientes de romidepsina durante el curso de un ciclo. En una realización, se administra la dosis de aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup> seguida de una dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>, seguida de una dosis de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup> durante un ciclo.

25 En algunas realizaciones, las dosis unitarias de romidepsina están en el rango de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 28 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 2 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las dosis unitarias están en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 19 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las dosis unitarias son aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 9 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 11 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 13 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 14 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>. En otras realizaciones más, las dosis unitarias son aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup>.

45 En determinadas realizaciones, las diferentes dosis unitarias individuales en el régimen de terapia de romidepsina son diferentes. En algunas realizaciones, se administran dosis crecientes de romidepsina durante el curso de un ciclo. En determinadas realizaciones, se administra una dosis de aproximadamente 8 mg/m<sup>2</sup>, seguida de una dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup>, seguida de una dosis de aproximadamente 12 mg/m<sup>2</sup> puede administrarse durante un ciclo.

50 Una cantidad de romidepsina administrada en dosis unitarias individuales varía dependiendo de la forma de la romidepsina que se está administrando. En determinadas realizaciones, las dosis unitarias individuales de romidepsina se administran en un día seguido de varios días en los que la romidepsina no se administra. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra dos veces a la semana. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra una vez a la semana. En otras realizaciones, la romidepsina se administra en semanas alternas.

En algunas realizaciones, la romidepsina se administra diariamente (por ejemplo, durante 2 semanas), dos veces a la semana (por ejemplo, durante 4 semanas), tres veces a la semana (por ejemplo, durante 4 semanas), o en cualquier variedad de otros programas intermitentes (p. ej., en los días 1, 3, y 5; en los días 4 y 10; en los días 1 y 15; en los días 5 y 12; o en los días 5, 12, y 19 de ciclos de 21 o 28 días).

En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días. En determinadas realizaciones particulares, se administra una dosis de 8 mg/m<sup>2</sup> de romidepsina en el día 1, se administra una dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> de romidepsina en el día 8, y se administra una dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> de romidepsina en el día 15. En determinadas realizaciones, la romidepsina se administra en los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días saltándose el día 8. Un ciclo de dosificación de 28 días puede repetirse. En determinadas realizaciones, un ciclo de 28 días se repite 2-10, 2-7, 2-5, o 3-10 veces. En determinadas realizaciones, el tratamiento incluye 5 ciclos. En determinadas realizaciones, el tratamiento incluye 6 ciclos. En determinadas realizaciones, el tratamiento incluye 7 ciclos. En determinadas realizaciones, el tratamiento incluye 8 ciclos. En determinadas realizaciones, se administran 10 ciclos. En determinadas realizaciones, se administran más de 10 ciclos.

## 10 Dosificación

En algunas realizaciones, la romidepsina y/o las composiciones que comprenden romidepsina se administran según un régimen de dosificación estándar. En algunas realizaciones, la romidepsina y/o las composiciones que comprenden romidepsina se administran según un régimen de dosificación acelerado.

Dosificación estándar para la romidepsina

15 En algunas realizaciones, las dosis unitarias de romidepsina están en el rango de aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 28 mg/m<sup>2</sup> de área superficial corporal. En algunas realizaciones, se usa el rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 18 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, el rango es aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 17 mg/m<sup>2</sup>. En algunas realizaciones, las dosis unitarias particulares son 10 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup> y 15 mg/m<sup>2</sup>.

20 En algunas realizaciones, los regímenes de dosificación intravenosa incluyen la dosificación diaria durante 2 semanas, dosificación de dos veces a la semana durante 4 semanas, dosificación de tres veces a la semana durante 4 semanas, y varios otros programas intermitentes (p. ej., en los días 1, 3, y 5; en los días 4 y 10; en los días 1, 8 y 15; en los días 1 y 15; en los días 5 y 12; o en los días 5, 12, y 19 de ciclos de 21 o 28 días).

25 En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en dosis unitarias individuales durante 4 horas en los días 1, 8, y 15, con cursos repetidos cada 28 días. Frecuentemente, se administran varios cursos (p. ej., al menos 4, al menos 6, o más). De hecho, se han reportado casos de tantos como 72 cursos administrados. En algunas realizaciones, las dosis unitarias individuales se administran por una infusión de 4 horas.

Dosificación acelerada para la romidepsina

30 Pueden utilizarse regímenes de dosificación acelerados para la romidepsina, en los que una o más dosis unitarias individuales se administran intravenosamente durante un periodo de tiempo que es menor de o igual a aproximadamente una hora. En algunas realizaciones, una o más dosis individuales se administran intravenosamente durante un periodo de tiempo que es menor de aproximadamente 50 minutos, 40 minutos, 30 minutos, 20 minutos, o menos. Cualquier régimen que incluye al menos una dosis unitaria administrada durante un periodo de tiempo que es menor de aproximadamente una hora (60 minutos) puede considerarse un régimen de dosificación acelerado según la presente descripción.

35 En algunas realizaciones, todas las dosis unitarias en un régimen se administran intravenosamente durante un periodo de tiempo que es menor de o igual a aproximadamente una hora. En algunas realizaciones, solo algunas de las dosis unitarias en un régimen se administran durante un periodo de tiempo que es menor de o igual a aproximadamente una hora. En algunas realizaciones, una o más dosis unitarias en un régimen se administran por una ruta distinta de la administración intravenosa (p. ej., oral, subcutánea, nasal, tópica, etc.).

40 Los regímenes de dosificación acelerados de romidepsina pueden administrarse sin un incremento significativo en la toxicidad o eventos adversos, particularmente eventos adversos graves, comparado con un régimen comparable (p. ej., un régimen de otra manera idéntico) en el que las dosis unitarias individuales se administran intravenosamente durante un periodo de 4 horas. En una realización, los regímenes de dosificación acelerados pueden administrarse sin un incremento significativo en la toxicidad o eventos adversos, particularmente eventos adversos graves, como se compara con un régimen estándar de romidepsina administrada por una infusión intravenosa de 4 horas de una dosis de aproximadamente 6-14 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días.

45 En algunas realizaciones, la romidepsina se administra en un régimen de dosificación acelerado que es idéntico a un régimen de dosificación estándar excepto en que se administran una o más dosis unitarias durante un periodo de tiempo que es menor de aproximadamente 1 hora (p. ej., en lugar de durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4 horas).

50 Como apreciará un experto en la técnica, la dosificación, programación de tiempos y/o rutas de administración de dosis unitarias particulares de romidepsina pueden variar dependiendo del paciente y de la afección que se está tratando. En determinadas realizaciones, los ciclos se continúan siempre que el paciente esté respondiendo. La terapia puede terminarse una vez que hay progresión de la enfermedad, se consigue una cura o remisión, o los efectos secundarios se vuelven intolerables. Los efectos secundarios adversos también pueden requerir la

55

disminución de la dosificación de la romidepsina administrada, o el ajuste del programa mediante el que se administran las dosis.

**Kits**

5 En una realización, un kit comprende una forma de dosificación de formulación de concentrado líquido de romidepsina para dilución. Los kits pueden comprender además un derivado de romidepsina farmacológicamente activo.

En otras realizaciones, los kits pueden comprender además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no están limitados a, jeringas, y bolsas de goteo.

10 En una realización, los kits pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados que deben reconstituirse con un vehículo antes de su uso, el kit puede comprender un contenedor sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede reconstituirse para formar una disolución estéril que carece de partículas que es adecuada para  
 15 administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer con Lactato; vehículos miscibles con agua tales como, pero no limitados a, etil alcohol, polietilén glicol y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

20 A no ser que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria están de acuerdo con el significado conocido comúnmente por un experto en la técnica. Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente publicadas, y otras referencias mencionadas en la presente memoria se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. Las realizaciones de la descripción no deben considerarse mutuamente  
 25 exclusivas y pueden combinarse.

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración, no como limitación.

**Ejemplo 1. Formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina**

30 La formulación inyectable de concentrado líquido de romidepsina (tampón citrato) y la formulación inyectable de concentrado líquido de romidepsina (tampón acetato) se fabricaron en el Laboratorio Piloto de Celgene, Melrose Park, IL, usando romidepsina como material bruto (Fabricante: Sandoz). La información del producto para las dos formulaciones se resume en la Tabla 1 (Tampón Citrato) y la Tabla 2 (Tampón Acetato).

Tabla 1

Nombre del producto	Inyección de Romidepsina (Tampón Citrato)
Contenido	5 mg de Romidepsina/mL
Tamaño del Lote	1L
Vehículo	Propilén Glicol:Etanol:Tampón Citrato (pH 4,5, 25 mM) = 70:20:10
Volumen de Relleno Declarado	2 mL
Contenedor y Cierre	Viales, Schott, P.O. no. BL-026545, No. de ítem 5010-2095, No. de lote 6102291228; Tapones, Westar RS, 13 mm Teflón 4416/50; Gris; Tapas13mm, azul claro
RM (activo)	Romidepsina
Excipiente	Propilén Glicol, Etanol, Ácido Cítrico Anhidro, Dihidrato de Citrato de Sodio

Tabla 2

Nombre del producto	Inyección de Romidepsina (Tampón Acetato)
Contenido	5 mg de Romidepsina/mL
Tamaño del Lote	1L
Vehículo	Propilen Glicol:Etanol:Tampón Acetato (pH 4,5, 25 mM) = 30:30:40
Volumen de Relleno Declarado	2 mL
Contenedor y Cierre	Viales, Schott, P.O. no. BL-026545, No. de ítem 5010-2095, No. de lote 6102291228; Tapones, Westar RS, 13 mm Teflón 4416/50; Gris; Tapas 13mm, azul claro
RM (activo)	Romidepsina
Excipiente	Propilen Glicol, Etanol, Ácido Acético Glacial

**Ejemplo 2. Estabilidad de las formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina**

## Condiciones de almacenamiento

- 5 La formulación inyectable de concentrado líquido de romidepsina (tampón citrato) y la formulación inyectable de concentrado líquido de romidepsina (tampón acetato) terminadas se inyectaron en viales y se almacenaron invertidas y rectas para realizar los protocolos de ensayo de la estabilidad en cámaras de almacenamiento mantenidas a -85°C a -70°C y -25°C a -10°C, 5°C ± 3°C, 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR, y 40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR. Un número predeterminado de viales se retiró del almacenamiento después de periodos de tiempo especificados para el ensayo.

## Métodos de ensayo

Los parámetros de ensayo incluyeron: apariencia visual/color de la disolución, pH, ensayo de romidepsina, impurezas individuales e impurezas totales por HPLC.

## Resultados

- 15 Sobre la base del diseño de la composición de la formulación del estudio del experimento de las composiciones potencialmente prometedoras, se seleccionaron cinco formulaciones. Las formulaciones de concentrado líquido de romidepsina se prepararon con un tamaño de los lotes de 100 mL. Partes alicuotas de dos mL de cada formulación se utilizaron para llenar viales de ampollas claras de 2 mL y se sellaron. Las composiciones de formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina se listan en la Tabla 3.

20 Tabla 3

Formulación 1	Romidepsina 5 mg/mL PG:EtOH:tampón citrato (pH 4,5; 25 mM): 70:20:10 con 0,05% de ácido oleico
Formulación 2	Romidepsina 5 mg/mL PG:EtOH:tampón citrato (pH 4,5; 25 mM): 70:20:10
Formulación 3	Romidepsina 5 mg/mL PG:EtOH:tampón citrato (pH 4,5; 50 mM): 70:20:10 con 0,10% de ácido oleico
Formulación 4	Romidepsina 5 mg/mL PG:EtOH:tampón acetato (pH 4,0; 20 mM): 30:30:40
Formulación 5	Romidepsina 5 mg/mL PG:EtOH:tampón citrato (pH 4,5; 25 mM): 70:20:10 con 0,025% de ácido oleico

La Tabla 4 muestra los datos de estabilidad de cinco formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina almacenadas a 5°C.

ES 2 683 424 T3

Tabla 4

Muestras almacenadas a 5°C			Área relativa del pico @ RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
F1-1	inicial	102,2			100,00				
	1M	102,1			100,00				
	2M	102,2			100,00				
	3M	103,1			100,00				
	6M	104,0			100,00				
F1-2	inicial	103,8			100,00				
	1M	102,4			100,00				
	2M	103,1			100,00				
	3M	103,1			100,00				
	6M	105,3			100,00				
F2-1	inicial	104,7			100,00				
	1M	104,1			100,00				
	2M	102,8			100,00				
	3M	104,4			100,00				
	6M	105,0			100,00				
F2-2	inicial	104,7			100,00				
	1M	103,9			100,00				
	2M	103,6			100,00				
	3M	104,7			100,00				
	6M	106,1			100,00				
F3-1	inicial	104,3			100,00				
	1M	102,7			100,00				
	2M	103,1			100,00				
	3M	103,4			100,00				
	6M	104,1			100,00				
F3-2	inicial	103,2			100,00				
	1M	103,2			100,00				
	2M	102,6			100,00				
	3M	103,6			100,00				
	6M	104,4			100,00				
F4-1	inicial	108,3			100,00				
	1M	107,1			100,00				
	2M	106,5			100,00				

ES 2 683 424 T3

Muestras almacenadas a 5°C			Área relativa del pico @ RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
	3M	108,3			100,00				
	6M	108,2			100,00				
F4-2	inicial	108,4			100,00				
	1M	107,0			100,00				
	2M	106,5			100,00				
	3M	107,7			100,00				
	6M	108,4			100,00				
F5-1	inicial	101,7			100,00				
	1M	102,2			100,00				
	2M	102,4			100,00				
	3M	103,2			100,00				
	6M	103,6			100,00				
F5-2	inicial	102,7			100,00				
	1M	102,4			100,00				
	2M	102,1			100,00				
	3M	103,6			100,00				
	6M	103,7			100,00				

La Tabla 5 muestra los datos de estabilidad de cinco formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina almacenadas a temperatura ambiente controlada.

Tabla 5

Muestras almacenadas a RT			Área relativa del pico a RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
F1-1	inicial	102,2			100,00				
	1M	103,8			100,00				
	2M	103,9			100,00				
	3M	104,2			100,00				
	6M	105,7			100,00				
F1-2	inicial	103,8			100,00				
	1M	102,8			100,00				
	2M	104,3			100,00				
	3M	102,7			100,00				
	6M	106,3			100,00				
F2-1	inicial	104,7			100,00				

ES 2 683 424 T3

Muestras almacenadas a RT			Área relativa del pico a RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
	1M	103,5			100,00				
	2M	104,3			100,00				
	3M	104,1			100,00				
	6M	107,4			100,00				
F2-2	inicial	104,7			100,00				
	1M	103,6			100,00				
	2M	104,0			100,00				
	3M	103,8			100,00				
	6M	106,0			100,00				
F3-1	inicial	104,3			100,00				
	1M	103,6			100,00				
	2M	103,4			100,00				
	3M	103,9			100,00				
	6M	104,6			100,00				
F3-2	inicial	103,2			100,00				
	1M	104,1			100,00				
	2M	103,6			100,00				
	3M	103,8			100,00				
	6M	105,6			100,00				
F4-1	inicial	108,3			100,00				
	1M	108,2			100,00				
	2M	107,9			100,00				
	3M	108,0			100,00				
	6M	110,0			100,00				
F4-2	inicial	108,4			100,00				
	1M	107,4			100,00				
	2M	108,1			100,00				
	3M	107,9			100,00				
	6M	109,1			100,00				
F5-1	inicial	101,7			100,00				
	1M	103,2			100,00				
	2M	103,0			100,00				
	3M	103,4			100,00				

ES 2 683 424 T3

Muestras almacenadas a RT			Área relativa del pico a RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
	6M	104,9			100,00				
F5-2	inicial	102,7			100,00				
	1M	103,3			100,00				
	2M	103,0			100,00				
	3M	103,4			100,00				
	6M	104,3			100,00				

La Tabla 6 muestra los datos de estabilidad de cinco formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina almacenadas a 40°C.

Tabla 6

Muestras almacenadas a 40°C			Área relativa del pico a RRT										
		LC	0,34	0,37	0,45	0,53	0,60	0,67	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
F1-1	inicial	102,2							100,00				
	1M	102,8							100,00				
	2M	103,0							99,84		0,07		0,09
	3M	106,6	0,06		0,04				99,76		0,04		0,09
	6M	102,2	0,13	0,03	0,09		0,04		99,40		0,09		0,22
F1-2	inicial	103,8							100,00				
	1M	103,0							100,00				
	2M	110,4							99,91		0,04		0,06
	3M	103,3	0,03		0,03				99,78		0,06		0,10
	6M	113,2	0,28	0,05	0,19	0,07	0,09		99,03		0,06		
F2-1	inicial	104,7							100,00				
	1M	103,5							100,00				
	2M	103,5							99,91		0,04		0,05
	3M	103,6	0,04		0,03				99,79		0,05		0,10
	6M	103,0	0,15	0,05	0,09	0,03	0,05		99,33		0,09		0,21
F2-2	inicial	104,7							100,00				
	1M	103,1							100,00				
	2M	105,9							99,89		0,04		0,07
	3M	103,4	0,04		0,03				99,78		0,06		0,10
	6M	103,9	0,13	0,03	0,08		0,03		99,43		0,09		0,20
F3-1	inicial	104,3							100,00				
	1M	102,3							100,00				
	2M	102,3							99,95				0,05

ES 2 683 424 T3

Muestras almacenadas a 40°C			Área relativa del pico a RRT										
		LC	0,34	0,37	0,45	0,53	0,60	0,67	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
	3M	103,2	0,04		0,03				99,82		0,04		0,07
	6M	102,5	0,15	0,05	0,09	0,03	0,05		99,39		0,07		0,18
F3-2	inicial	103,2							100,00				
	1M	102,9							100,00				
	2M	103,4							99,92		0,04		0,04
	3M	103,0	0,03		0,04				99,81		0,04		0,07
	6M	102,6	0,15	0,05	0,10		0,05		99,37		0,08		0,18
F4-1	inicial	108,3							100,00				
	1M	106,9							100,00				
	2M	109,7							99,90		0,04		0,05
	3M	107,7							99,84		0,08		0,08
	6M	108,3						0,04	99,64		0,16		0,16
F4-2	inicial	108,4							100,00				
	1M	107,2							100,00				
	2M	108,6							99,90		0,05		0,05
	3M	107,4							99,88		0,07		0,05
	6M	107,6						0,03	99,68		0,14		0,15
F5-1	inicial	101,7							100,00				
	1M	102,9							100,00				
	2M	103,9							99,95				0,05
	3M	102,1	0,03		0,03				99,81		0,05		0,08
	6M	101,0	0,18		0,11	0,04	0,07		99,34		0,08		0,19
F5-2	inicial	102,7							100,00				
	1M	103,0							100,00				
	2M	104,3							99,89		0,04		0,07
	3M	102,4	0,03						99,83		0,06		0,08
	6M	101,6	0,16	0,05	0,11	0,03	0,07		99,32		0,08		0,19

La Tabla 7 muestra los datos de estabilidad de formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina después de exposición a la luz.

Tabla 7

Estresadas a RT bajo luz			Área relativa del pico a RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
F1	inicial	102,2			100,00				
	1M	102,4			100,00				

ES 2 683 424 T3

Estresadas a RT bajo luz			Área relativa del pico a RRT						
		LC (%)	0,34	0,45	1,00	1,36	1,89	2,04	2,85
	2M	101,7			99,85		0,05		0,10
	3M	102,4			99,70	0,03	0,08	0,03	0,14
	6M	101,7			99,73		0,09		0,18
F2	inicial	104,7			100,00				
	1M	102,8			100,00				
	2M	102,1			99,82		0,07		0,12
	3M	103,4			99,66	0,02	0,11	0,02	0,18
	6M	102,0			99,50	0,03	0,17		0,29
F3	inicial	104,3			100,00				
	1M	103,2			100,00				
	2M	101,7			99,83		0,06		0,12
	3M	102,9			99,76	0,02	0,07	0,02	0,13
	6M	102,1			99,78		0,07		0,14
F4	inicial	108,3			100,00				
	1M	106,7			99,95		0,05		
	2M	105,4			99,64		0,16		0,20
	3M	107,0			99,57	0,04	0,17	0,02	0,20
	6M	104,8			99,35	0,06	0,27		0,33
F5	inicial	101,7			100,00				
	1M	102,3			100,00				
	2M	101,7			99,83		0,06		0,11
	3M	102,4			99,63	0,04	0,12	0,02	0,20
	6M	100,8			99,55		0,15		0,30

No se observó ninguna pérdida de potencia para todas las formulaciones ensayadas durante el periodo del ensayo de la estabilidad como se demuestra por la consistencia de los resultados de % de lo declarado en la etiqueta. Se encontró que las sustancias individuales relacionadas eran menos del 0,05% o no se detectaron a todos los puntos de tiempo hasta 6 meses a 5°C y condiciones ambientales controladas. Se observaron unas pocas sustancias relacionadas con las muestras de estabilidad bajo las condiciones aceleradas a 40°C. El mayor nivel de sustancia relacionada observado no fue mayor del 0,30% a los 6 meses a 40°C. Las muestras expuestas a la luz mostraron niveles mayores de sustancias relacionadas cuando se comparan con las muestras almacenadas en la oscuridad a temperatura ambiental controlada.

- 5
- 10 El estudio de dilución se realizó para evaluar la compatibilidad de las formulaciones ensayadas con disolución salina normal. Una dosis de 22,5 mg (4,5 mL de formulación) se diluyó en 250 mL de disolución salina normal. Después de mezclar suavemente, se observó la apariencia de la formulación diluida. Las formulaciones con ácido oleico como un componente (formulaciones 1, 3 y 5) mostraron turbidez en las muestras diluidas mientras las formulaciones sin ácido oleico (formulaciones 2 y 4) tenían una apariencia clara. Estos resultados indican que las formulaciones inyectables de concentrado líquido de romidepsina 2 y 4 son compatibles con la disolución salina normal después de dilución y se usaron para estudios adicionales.
- 15

El resumen de los resultados del ensayo de estabilidad para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato (formulación 2) e inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato (formulación 4) se muestran en las Tablas 8-15.

5 Las Tablas 8 y 9 demuestran los resultados del ensayo para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato e inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato almacenadas a -85°C a -70°C y a -25°C a -10°C hasta 1 mes, consiguientemente.

Tabla 8

n=2	Citrato						Acetato					
	Recta			Invertida			Recta			Invertida		
	0	1S	1M	0	1S	1M	0	1S	1M	0	1S	1M
Declarado en la Etiqueta (%)	103,5	104,1	104,8	103,5	104,1	105,0	105,2	107,4	107,7	105,2	107,4	108,0
Impurezas (%)	0,09											
Impurezas Totales (%)	0,09											
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible											
pH	4,5	4,6	4,7	4,5	4,7	4,7	4,0	4,1	4,1	4,0	4,1	4,1

Tabla 9

n=2	Citrato						Acetato					
	Recta			Invertida			Recta			Invertida		
	0	1S	1M	0	1S	1M	0	1S	1M	0	1S	1M
Declarado en la Etiqueta (%)	103,5	104,8	104,8	103,5	101,7	104,1	105,2	107,5	108,2	105,2	107,9	107,7
Impurezas (%)	0,09											
Impurezas Totales (%)	0,09											
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible											
pH	4,5	4,7	4,7	4,5	4,7	4,7	4,0	4,1	4,2	4,0	4,1	4,2

10

Las Tablas 10 y 11 muestran los resultados del ensayo para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato (Tabla 10) e inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato (Tabla 11) almacenadas a 5°C ± 3°C hasta 12 meses.

Tabla 10

n=2	Citrato												
	Recta						Invertida						
	0	1M	3M	6M	9M	12M	0	1M	3M	6M	9M	12M	
Declarado en la Etiqueta (%)	103,5	105,0	NA	102,6	NA	104,7	103,5	105,7	105,7	103,5	103,3	105,0	
Impurezas (%) <sup>1</sup>	0,09	0,09	NA	0,09	NA	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,10	
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	NA	0,09	NA	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,10	
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible			La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible		NA	Disolución clara, sin materia particulada visible		La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible			Disolución clara, sin materia particulada visible	
pH	4,5	4,7	NA	4,7	NA	4,5	4,5	4,7	4,6	4,7	4,6	4,5	

Tabla 11

n=2	Acetato												
	Recta						Invertida						
	0	1M	3M	6M	9M	12M	0	1M	3M	6M	9M	12M	
Declarado en la Etiqueta (%)	105,2	107,8	NA	107,9	NA	108,6	105,2	108,2	110,1	108,1	107,1	108,2	
Impurezas (%)	0,09	0,09	NA	0,10	NA	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09	
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	NA	0,10	NA	0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09	
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible			La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible		NA	Disolución clara, sin materia particulada visible		La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible			Disolución clara, sin materia particulada visible	
pH	4,0	4,2	NA	4,1	NA	4,0	4,0	4,3	4,1	4,1	4,1	4,0	

5 Como puede observarse, la inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato y la inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato mantuvieron estabildades físicas y químicas a -85°C a -70°C durante hasta 1 mes (Tabla 8) a -25°C a -10°C durante hasta 1 mes (Tabla 9) y a 5°C ± 3°C hasta 12 meses (Tablas 10 y 11).

10 La Tabla 12 demuestra los resultados del ensayo para la inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato almacenada a 25°C ± 2°C /60% HR ± 5% HR.

Tabla 12

n=2	Citrato											
	Recta						Invertida					
	0	1M	3M	6M	9M	12M	0	1M	3M	6M	9M	12M
Declarado en la Etiqueta (%)	103,5	104,0	NA	103,9	NA	104,6	103,5	105,7	106,7	104,2	102,7	104,4
Impurezas (%) <sup>1</sup>	0,09	0,09	NA	0,09 0,06	NA	0,09 0,09	0,09	0,09	0,09	0,09 0,06	0,09 0,08	0,09 0,09
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	NA	0,15	NA	0,18	0,09	0,09	0,09	0,15	0,17	0,18
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible			La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible	NA	Disolución clara, sin materia particulada visible	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible				Disolución clara, sin materia particulada visible	
pH	4,5	4,7	NA	4,8	NA	4,6	4,5	4,7	4,7	4,8	4,8	4,6

5 Los resultados demuestran que la formulación de romidepsina en tampón citrato a 25°C ± 2°C /60% HR ± 5% HR HR mantuvo su estabilidad física durante hasta 6 meses. No se observó materia particulada visible hasta 12 meses. Lo declarado en la etiqueta permaneció esencialmente inalterado mientras las impurezas totales se incrementaron del 0,09% hasta el 0,16% y el 0,15% a los 6 meses y más hasta el 0,18% a los 12 meses para las condiciones de almacenamiento recta e invertida, respectivamente (Tabla 12).

La Tabla 13 demuestra los resultados del ensayo para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato almacenada a 25°C ± 2°C /60% HR ± 5% HR.

10 Tabla 13

n=2	Acetato											
	Recta						Invertida					
	0	1M	3M	6M	9M	12M	0	1M	3M	6M	9M	12M
Declarado en la Etiqueta (%)	105,2	107,8	NA	107,5	NA	106,9	105,2	107,8	109,6	107,6	106,6	107,8
Impurezas (%)	0,09	0,09	NA	0,09	NA	0,09 0,07	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09 0,05	0,09 0,06
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	NA	0,09	NA	0,16	0,09	0,09	0,09	0,09	0,14	0,15
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible		NA	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible	<sup>1</sup> <sup>2</sup>	Disolución clara, sin materia particulada visible	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible				Disolución clara, sin materia particulada visible	Disolución clara, sin materia particulada visible
pH	4,0	4,2	NA	4,2	NA	4,1	4,0	4,2	4,1	4,2	4,1	4,2

<sup>1</sup>- La disolución de la muestra es transparente. Sin materia particulada visible.

<sup>2</sup>- Se observa algo de materia particulada

5 Los resultados demuestran que la formulación de romidepsina en tampón acetato a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  mantuvo su estabilidad física durante hasta 6 meses. Se observó materia particulada visible a los 9 meses, sin embargo, no se observó materia particulada visible a los 12 meses. Lo declarado en la etiqueta permaneció esencialmente inalterado durante hasta 6 meses. Las impurezas totales permanecieron al nivel del 0,09% después de 6 meses de almacenamiento a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  y se incrementaron hasta el 0,16% y el 0,15% a los 12 meses para las condiciones de almacenamiento recta e invertida, respectivamente (Tabla 13).

10 La Tabla 14 demuestra los resultados del ensayo para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato almacenada a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  hasta 6 meses.

Tabla 14

n=2	Citrato									
	Recta					Invertida				
	0	2S	1M	3M	6M	0	2S	1M	3M	6M
Declarado en la Etiqueta (%)	103,5	103,3	104,7	104,9	96,9	103,5	103,3	105,2	104,8	97,7
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	0,16	0,50	2,43	0,09	0,09	0,17	0,52	2,21
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible					La disolución de la muestra es transparente, sin materia particulada visible				
pH	4,5	4,7	4,9	4,9	4,8	4,5	4,7	4,9	4,9	4,7

15 Los resultados indican que no se observó materia particulada visible para la formulación de romidepsina en tampón citrato mantenida a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  durante hasta 6 meses. Sin embargo, el valor del pH se incrementó de 4,5 hasta 4,7 a las 2 semanas y más hasta 4,9 a 1 mes. Lo declarado en la etiqueta de la formulación de romidepsina en tampón citrato permaneció esencialmente inalterado hasta 3 meses, pero disminuyó del 103,5% en el tiempo 0 hasta el 96,9% y el 97,7% a los 6 meses para las condiciones de almacenamiento recta e invertida, respectivamente. Las impurezas totales permanecieron al nivel del 0,09% a las 2 semanas, pero se incrementaron hasta el 0,16% y el 0,17% a 1 mes y más hasta el 2,43% y el 2,21% a los 6 meses para las condiciones de almacenamiento recta e invertida, respectivamente (Tabla 14).

20 La Tabla 15 demuestra los resultados del ensayo para inyección de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato almacenada a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  hasta 6 meses.

Tabla 15

n=2	Acetato									
	Recta					Invertida				
	0	2S	1M	3M	6M	0	2S	1M	3M	6M
Declarado en la Etiqueta (%)	105,2	106,7	107,3	108,7	104,3	105,2	107,0	106,3	108,3	104,8
Impurezas Totales (%)	0,09	0,09	0,09	0,36	1,43	0,09	0,09	0,09	0,35	1,21
Apariencia	La disolución de la muestra es transparente, sin materia				Algo de materia particulada	La disolución de la muestra es transparente, sin materia				Algo de materia particulada

ES 2 683 424 T3

n=2	Acetato									
	Recta					Invertida				
	0	2S	1M	3M	6M	0	2S	1M	3M	6M
	particulada visible			visible		particulada visible			visible	
pH	4,0	4,2	4,2	4,2	4,1	4,0	4,2	4,2	4,2	4,1

5 Los resultados han mostrado que se observó materia particulada visible para la formulación de romidepsina en tampón acetato a los 3 meses y 6 meses almacenada a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ . El valor del pH permaneció esencialmente inalterado. Lo declarado en la etiqueta de la formulación de romidepsina en tampón acetato permaneció esencialmente inalterado a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$  durante hasta 6 meses. Las impurezas totales permanecieron al nivel del 0,09% después de 1 mes de almacenamiento a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ , pero se incrementó hasta el 0,36% y el 0,35% a los 3 meses y más hasta el 1,43% y el 1,21% a los 6 meses para las condiciones de almacenamiento recta e invertida, respectivamente (Tabla 15).

10 Sobre la base de los datos de estabilidad a los 12 meses, la formulación de concentrado líquido de romidepsina en tampón acetato es más estable que la formulación de concentrado líquido de romidepsina en tampón citrato debido a un contenido menor de impurezas totales en la condición de almacenamiento acelerada.

15 La presente descripción se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones ejemplares. Sin embargo, los expertos en la técnica, habiendo leído esta descripción, reconocerán que pueden hacerse cambios y modificaciones a las realizaciones ejemplares sin apartarse del alcance de la presente descripción. Se pretende que los cambios y modificaciones estén incluidos en el alcance de la presente descripción, como se expresa en las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación que consiste esencialmente en:
  - romidepsina en una concentración de 1 mg/mL a 10 mg/mL;
  - propilen glicol (PG);
  - 5 etanol (EtOH); y
  - un tampón citrato,

en la que la relación de PG, EtOH y el tampón citrato es 70% de PG, 20% de EtOH y 10% del tampón citrato, en la que el pH de la formulación está en un rango de entre 3,0 y 6,0.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el pH es 4,5.
- 10 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración de romidepsina es 5 mg/mL.
4. Una formulación que consiste esencialmente en:
  - romidepsina en una concentración de 1 mg/mL a 10 mg/mL;
  - propilen glicol (PG);
  - etanol (EtOH); y
  - 15 un tampón acetato,

en la que la relación de PG, EtOH y el tampón acetato es 30% de PG, 30% de EtOH y 40% del tampón acetato, en la que el pH de la formulación está en un rango de entre 2,0 y 6,0.
5. La formulación de la reivindicación 4, en la que el pH es 4,0.
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la formulación es una forma de dosificación unitaria.
- 20 7. La formulación de la reivindicación 6, en la que la cantidad de romidepsina es 2 a 20 mg por vial.
8. Una formulación de romidepsina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en un método para tratar cáncer.