



No. 11-162226- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 14:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: FORMULACION DE LIPIDOS ESTABILIZADA DE UN
PROMOTOR DE LA APOPTOSIS

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 9/00, A61K 31/5377,
A61K 47/00, A61K 47/02,
A61K 47/14, A61K 47/20,
A61K 9/48

71. SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162226- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 14:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

ción

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICADomicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
UNIDOS DE AMERICALugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICATeléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/033075

Fecha 30/04/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/127193 A1

Fecha 04/11/2010

⑥

Título (54)

FORMULACION DE LIPIDOS ESTABILIZADA DE UN PROMOTOR DE LA APOPTOSIS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/00, A61K 31/5377, A61K 47/00, A61K 47/02, A61K 47/14, A61K 47/20, A61K 9/48

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

30/04/2009

22/12/2009

(31) Número de Solicitud

61/174,299

61/289,254

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-104399 y 11-104400

Fecha

Octubre 25 de 2011

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

Anexos

000002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11

FIGURA CARACTERISTICA:

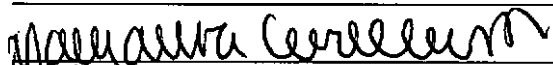
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:



C.C. No. 39'779.654 Usaquéen - TPA 70.819 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2331

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **NATHANIEL CATRON**
305 Lakeside Drive
Vernon Hills, Illinois 60061
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. **MICHAEL FICKES**
2311 Ridgeway Avenue
Evanston, Illinois 60201
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3. **CRISTINA FISCHER**
2821 North Augusta Drive
Wadsworth, Illinois 60083
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4. **ANTHONY R. HAIGHT**
40381 Reed Court
Wadsworth, Illinois 60083
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
5. **KATHERINE HEEMSTRA**
641 West Grand Avenue, Apt. 4
Chicago, Illinois 60654
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
6. **YESHWANT SANZGIRI**
1323 Deer Run
Gurnee, Illinois 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
7. **ERIC SCHMITT**
319 Evergreen Court
Libertyville, Illinois 60048
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
8. **PING TONG**
6152 Indian Trail
Gurnee, Illinois 60031
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
9. **GEOFF ZHANG**
1014 Dawes Street
Libertyville, Illinois 60048
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

000004

2

10. **DELIANG ZHOU**
107 Alexandria Drive
Vernon Hills, Illinois 60061
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

000005

No. 11 - 104399



RECIBO DE CAJA

Bogotá D.C., Octubre 25 de 2011 - 15:27:38

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186160004	25/10/2011	15.656.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162226- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 14:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 25 de 2011 - 15:27:40



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 104400

Bogotá D.C., Octubre 25 de 2011 - 15:27:38

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186160004	25/10/2011	15.656.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	810.000.00	810.000.00
				\$810.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162228- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 14:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 25 de 2011 - 15:27:40

COLOMBIA

PODER

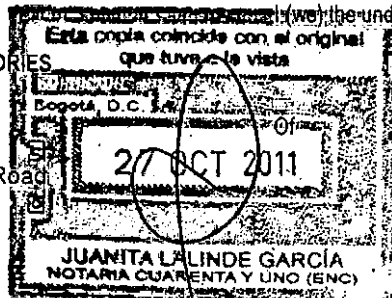
POWER OF ATTORNEY

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.



ABBOTT LABORATORIES

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

(we) the undersigned

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09; Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico:

a) Que **ABBOTT LABORATORIES**

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

**100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA**

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. **Paul D. Yasger**

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) **Abbott Park**

(Estado) **Illinois**

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That **ABBOTT LABORATORIES**

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

**100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA**

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of
Abbott Laboratories

(City) **Abbott Park**

(State) **Illinois**

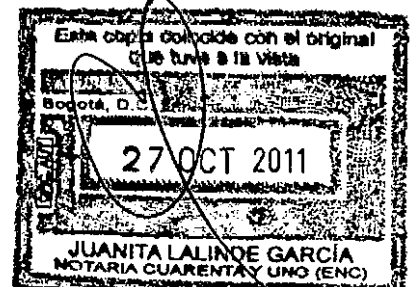
this 19th day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin



CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:



10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

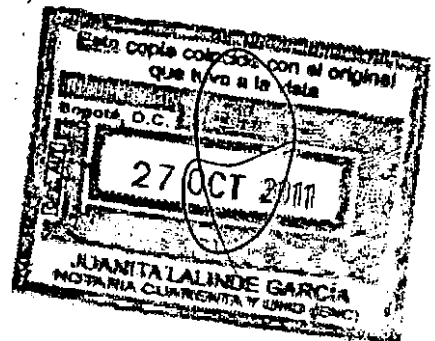
Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público -- Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11



ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

CERTIFICADO

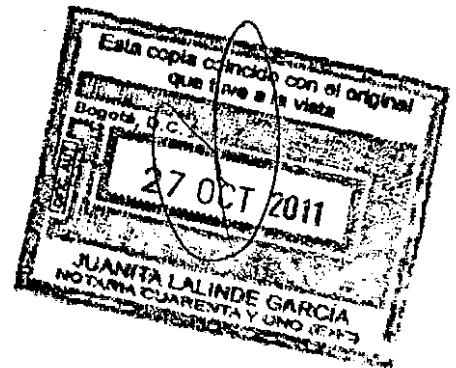
5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Juanita Lalinde Garcia".

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

854400

2008-DIC-17 P 12:14

Don Pique
SE HA RECIBIDO EN EL
DOCUMENTO DE EMPRESA
AS FUNCIONES INDICADAS

MRC
JEFE DE CALIFICACIONES
- BOGOTA D.C.

1264438

1/4



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 November 2010 (04.11.2010)

(10) International Publication Number

WO 2010/127193 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
 A61K 47/00 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
 A61K 47/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/033075

(22) International Filing Date:

30 April 2010 (30.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/174,299 30 April 2009 (30.04.2009) US
 61/289,254 22 December 2009 (22.12.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AB-
BOTT LABORATORIES [US/US]; 100 Abbott Park
Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CATRON,
 Nathaniel [US/US]; 305 Lakeside Drive, Vernon Hills,
 Illinois 60061 (US). FICKES, Michael [US/US]; 2311
 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201 (US). FIS-
 CHER, Cristina [US/US]; 2821 North Augusta Drive,
 Wadsworth, Illinois 60083 (US). HAIGHT, Anthony R.
 [US/US]; 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083
 (US). HEEMSTRA, Katherine [US/US]; 641 West
 Grand Avenue, Apt. 4, Chicago, Illinois 60654 (US).
 SANZGIRI, Yeshwant [US/US]; 1323 Deer Run,
 Gurnee, Illinois 60031 (US). SCHMITT, Eric [US/US];
 319 Evergreen Court, Libertyville, Illinois 60048 (US).
 TONG, Ping [CN/US]; 6152 Indian Trail, Gurnee, Illi-
 nois 60031 (US). ZHANG, Geoff [CN/US]; 1014 Dawes

Street, Libertyville, Illinois 60048 (US). ZHOU, Deliang
 [CN/US]; 107 Alexandria Drive, Vernon Hills, Illinois
 60061 (US).

(74) Agents: COLEMAN JAMES, Patricia et al.; Abbott
 Laboratories, Dept. 0377, Bldg. AP6A-1A, 100 Abbott
 Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6008 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
 AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
 CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
 DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
 HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
 KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
 ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
 NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
 SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
 TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
 kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
 GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
 ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
 TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
 ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
 MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
 TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
 ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the
 claims and to be republished in the event of receipt of
 amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: STABILIZED LIPID FORMULATION OF APOPTOSIS PROMOTER

(57) Abstract: An orally deliverable pharmaceutical composition comprises a Bcl-2 family protein inhibitory compound, e.g., ABT-263, a heavier-chalcogen antioxidant and a substantially non-aqueous lipid carrier, wherein said compound and said antioxi-
 dant are in solution in the carrier. The composition is suitable for oral administration to a subject in need thereof for treatment of a
 disease characterized by overexpression of one or more anti-apoptotic Bcl-2 family proteins, for example cancer.

STABILIZED LIPID FORMULATION OF APOPTOSIS PROMOTER

[0001] This application claims priority benefit of U.S. provisional applications Serial No. 61/174,299 filed on April 30, 2009 and Serial No. 61/289,254 filed on December 22, 2009.

[0002] Cross-reference is made to the following co-filed U.S. applications containing subject matter related to the present application: Serial No. 12/____,____ titled "Lipid formulation of apoptosis promoter", which claims priority benefit of U.S. provisional application Serial No. 61/174,245 filed on April 30, 2009; Serial No. 12/____,____ titled "Salt of ABT-263 and solid-state forms thereof", which claims priority benefit of U.S. provisional application Serial No. 61/174,274 filed on April 30, 2009; and Serial No. 12/____,____ titled "Formulation for oral administration of apoptosis promoter", which claims priority benefit of above-referenced U.S. provisional applications Serial No. 61/174,299 and Serial No. 61/289,254, as well as Serial No. 61/174,318 filed on April 30, 2009, Serial No. 61/185,105 filed on June 8, 2009, Serial No. 61/185,130 filed on June 8, 2009, Serial No. 61/218,281 filed on June 18, 2009, and Serial No. 61/289,289 filed on December 22, 2009.

[0003] The entire disclosure of each of the above applications is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

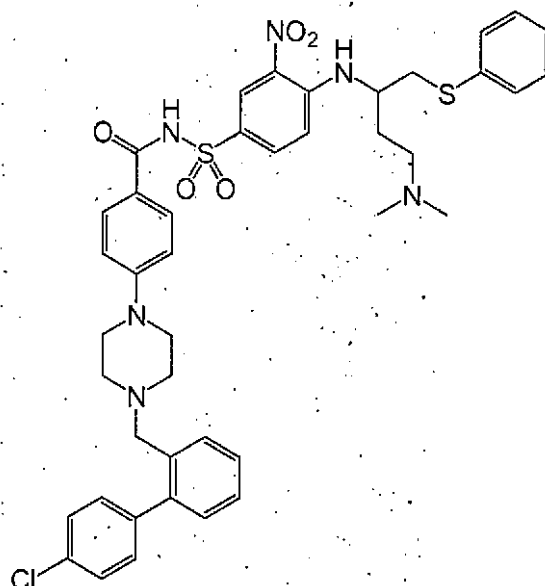
[0004] The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising an apoptosis-promoting agent, and to methods of use thereof for treating diseases characterized by overexpression of anti-apoptotic Bcl-2 family proteins. More particularly the invention relates to such compositions exhibiting improved oral bioavailability and chemical stability of the apoptosis-promoting agent and to oral dosage regimens for administration of such a composition to a subject in need thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0005] Evasion of apoptosis is a hallmark of cancer (Hanahan & Weinberg (2000) Cell 100:57-70). Cancer cells must overcome a continual bombardment by cellular stresses such as DNA damage, oncogene activation, aberrant cell cycle progression and harsh microenvironments that would cause normal cells to undergo apoptosis. One of the primary means by which cancer cells evade apoptosis is by up-regulation of anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family.

[0006] Compounds that occupy the BH3 binding groove of Bcl-2 proteins have been

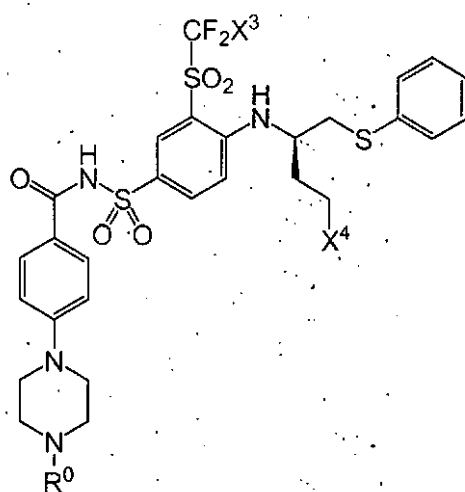
described, for example by Bruncko *et al.* (2007) J. Med. Chem. 50:641–662. These compounds have included N-(4-(4-((4'-chloro-(1,1'-biphenyl)-2-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimethylamino)-1-((phenylsulfanylmethyl)propyl)amino)-3-nitrobenzene-sulfonamide, otherwise known as ABT-737, which has the formula:



[0007] ABT-737 binds with high affinity (<1 nM) to proteins of the Bcl-2 family (specifically Bcl-2, Bcl-X_L and Bcl-w). It exhibits single-agent activity against small-cell lung cancer (SCLC) and lymphoid malignancies, and potentiates pro-apoptotic effects of other chemotherapeutic agents. ABT-737 and related compounds, and methods to make such compounds, are disclosed in U.S. Patent Application Publication No. 2007/0072860 of Bruncko *et al.*

[0008] More recently, a further series of compounds has been identified having high binding affinity to Bcl-2 family proteins. These compounds, and methods to make them, are disclosed in U.S. Patent Application Publication No. 2007/0027135 of Bruncko *et al.* (herein "the '135 publication"), incorporated by reference herein in its entirety, and can be seen from their formula (Formula I below) to be structurally related to ABT-737.

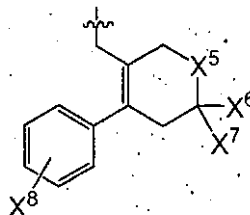
[0009] In compounds of Formula I:



I

X^3 is chloro or fluoro; and

- (1) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl or 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl; and R^0 is



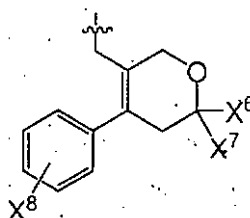
where

X^5 is CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ;

X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and

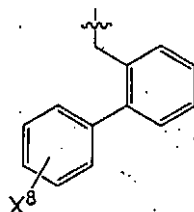
X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo; or

- (2) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ or 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl; and R^0 is



where X^6 , X^7 and X^8 are as above; or

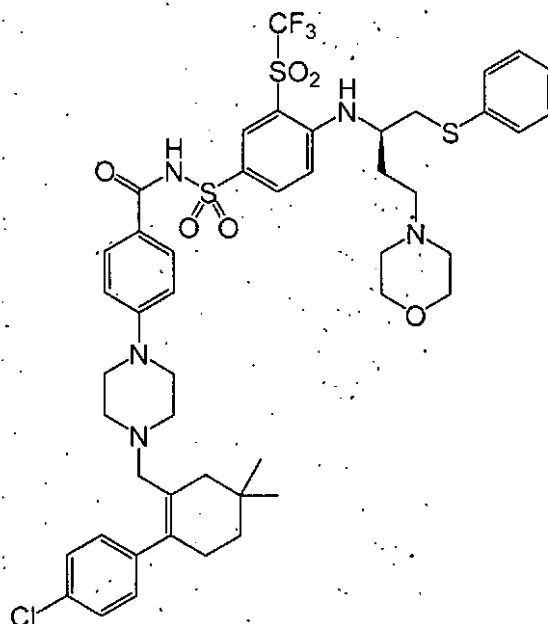
- (3) X^4 is morpholin-4-yl or $N(CH_3)_2$; and R^0 is



where X^8 is as above.

[0010] The '135 publication states that while inhibitors of Bcl-2 family proteins previously known may have either potent cellular efficacy or high systemic exposure after oral administration, they do not possess both properties. A typical measure of cellular efficacy of a compound is the concentration eliciting 50% cellular effect (EC_{50}). A typical measure of systemic exposure after oral administration of a compound is the area under the curve (AUC) resulting from graphing plasma concentration of the compound versus time from oral administration. Previously known compounds, it is stated in the '135 publication, have a low AUC/EC_{50} ratio, meaning that they are not orally efficacious. Compounds of Formula I, by contrast, are stated to demonstrate enhanced properties with respect to cellular efficacy and systemic exposure after oral administration, resulting in a AUC/EC_{50} ratio significantly higher than that of previously known compounds.

[0011] One compound, identified as "Example 1" in the '135 publication, is N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino-3-((trifluoromethyl)sulfonyl) benzenesulfonamide, otherwise known as ABT-263. This compound has a molecular weight of 974.6 g/mol and has the formula:



[0012] ABT-263 binds with high affinity (<1 nM) to Bcl-2 and Bcl-X_L and is believed to have similarly high affinity for Bcl-w. Its AUC/EC_{50} ratio is reported in the '135 publication as 56, more than an order of magnitude greater than that reported for ABT-737 (4.5). For determination of AUC according to the '135 publication, each compound was administered to rats in a single 5 mg/kg dose by oral gavage as a 2 mg/ml solution in a

vehicle of 10% DMSO (dimethyl sulfoxide) in PEG-400 (polyethylene glycol of average molecular weight about 400).

[0013] Oral bioavailability (as expressed, for example, by AUC after oral administration as a percentage of AUC after intravenous administration) is not reported in the '135 publication, but can be concluded therefrom to be substantially greater for ABT-263 than for ABT-737. However, further improvement in oral bioavailability would be advantageous. Various solutions to the challenge of low oral bioavailability have been proposed in the art. For example, U.S. Patent No. 5,645,856 to Lacy *et al.* proposes formulating a hydrophobic drug with (a) an oil, (b) a hydrophilic surfactant and (c) a lipophilic surfactant that substantially reduces an inhibitory effect of the hydrophilic surfactant on *in vivo* lipolysis of the oil, such lipolysis being said to be a factor promoting bioavailability of the drug. Among numerous classes of hydrophilic surfactants listed are phospholipids such as lecithins.

[0014] U.S. Patent No. 6,267,985 to Chen & Patel is directed, *inter alia*, to a pharmaceutical composition comprising (a) a triglyceride, (b) a carrier comprising at least two surfactants, one of which is hydrophilic, and (c) a therapeutic agent capable of being solubilized in the triglyceride, the carrier or both. It is specified therein that the triglyceride and the surfactants must be present in amounts providing a clear aqueous dispersion when the composition is mixed with an aqueous solution under defined conditions. Among extensive separate lists of exemplary ingredients, mention is made of "glyceryl tricaprylate/caprate" as a triglyceride, and phospholipids including phosphatidylcholine as surfactants.

[0015] U.S. Patent No. 6,451,339 to Patel & Chen mentions disadvantages of presence of triglycerides in such compositions, and proposes otherwise similar compositions that are substantially free of triglycerides, but that likewise provide clear aqueous dispersions.

[0016] U.S. Patent No. 6,309,663 to Patel & Chen proposes pharmaceutical compositions comprising a combination of surfactants said to enhance bioabsorption of a hydrophilic therapeutic agent. Phospholipids such as phosphatidylcholine are again listed among exemplary surfactants.

[0017] U.S. Patent No. 6,464,987 to Fanara *et al.* proposes a fluid pharmaceutical composition comprising an active substance, 3% to 55% by weight of phospholipid, 16% to 72% by weight of solvent, and 4% to 52% by weight of fatty acid. Compositions comprising Phosal 50 PG™ (primarily comprising phosphatidylcholine and propylene glycol), in some cases together with Phosal 53 MCT™ (primarily comprising

phosphatidylcholine and medium chain triglycerides), are specifically exemplified. Such compositions are said to have the property of gelling instantaneously in presence of an aqueous phase and to allow controlled release of the active substance.

[0018] U.S. Patent No. 5,538,737 to Leonard *et al.* proposes a capsule containing a water-in-oil emulsion wherein a water-soluble drug salt is dissolved in the water phase of the emulsion and wherein the oil phase comprises an oil and an emulsifying agent. Among oils mentioned are medium chain triglycerides; among emulsifying agents mentioned are phospholipids such as phosphatidylcholine. Phosal 53 MCT™, which contains phosphatidylcholine and medium chain triglycerides, is reportedly used according to various examples therein.

[0019] U.S. Patent No. 5,536,729 to Waranis & Leonard proposes an oral formulation comprising rapamycin, at a concentration of about 0.1 to about 50 mg/ml, in a carrier comprising a phospholipid solution. It is stated therein that a preferred formulation can be made using Phosal 50 PG™ as the phospholipid solution. An alternative phospholipid solution mentioned is Phosal 50 MCT™.

[0020] U.S. Patent No. 5,559,121 to Harrison *et al.* proposes an oral formulation comprising rapamycin, at a concentration of about 0.1 to about 100 mg/ml, in a carrier comprising N,N-dimethylacetamide and a phospholipid solution. Examples of the more preferred embodiments are shown to be prepared using Phosal 50 PG™. An alternative phospholipid solution mentioned is Phosal 50 MCT™.

[0021] U.S. Patent Application Publication No. 2007/0104780 of Lipari *et al.* discloses that a small-molecule drug (defined therein as having molecular weight, excluding counterions in the case of salts, not greater than about 750 g/mol, typically not greater than about 500 g/mol) having low water solubility can be formulated as a solution in a substantially non-aqueous carrier comprising at least one phospholipid and a pharmaceutically acceptable solubilizing agent. The solution, when mixed with an aqueous phase, is said to form a non-gelling, substantially non-transparent liquid dispersion. Illustratively, formulations of N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea (the protein tyrosine kinase inhibitor ABT-869) comprising Phosal 53 MCT™ and other ingredients are described therein.

[0022] Oxidation reactions represent an important degradation pathway of pharmaceuticals, especially when formulated in solution. A large body of information is available on oxidative mechanisms, but relatively few studies have been performed with specific drugs. Hovorka & Schöneich (2001) *J. Pharm. Sci.* 90:253-269 have stated that

this lack of pharmaceutically relevant data leads to poor predictive ability with respect to drug oxidation between manufacture and administration of formulations of oxidizable drugs, and a consequently uninformed, largely empirical utilization of antioxidants in formulations.

[0023] Oxidation can occur by a number of pathways, including uncatalyzed autoxidation of a substrate by molecular oxygen, photolytic initiation, hemolytic thermal cleavage, and metal catalysis. Various functional groups show particular sensitivity towards oxidation. In particular, thioethers can degrade via hydrogen abstraction at the α -position to the sulfur atom or by addition of an α -peroxyl radical directly or via a one-electron transfer process, which transforms a sulfide to a sulfine, sulfone, or sulfoxide (Hovorka & Schöneich, *supra*).

[0024] The (phenylsulfanyl)methyl group of compounds of Formula I are seen to have a thioether linkage, which is susceptible to oxidation, for example in presence of oxygen or reactive oxygen species such as superoxide, hydrogen peroxide or hydroxyl radicals. The above-referenced '135 publication includes antioxidants in an extensive list of excipients said to be useful for administering a compound of Formula I.

[0025] A particular type of disease for which improved therapies are needed is non-Hodgkin's lymphoma (NHL). NHL is the sixth most prevalent type of new cancer in the U.S. and occurs primarily in patients 60–70 years of age. NHL is not a single disease but a family of related diseases, which are classified on the basis of several characteristics including clinical attributes and histology.

[0026] One method of classification places different histological subtypes into two major categories based on natural history of the disease, *i.e.*, whether the disease is indolent or aggressive. In general, indolent subtypes grow slowly and are generally incurable, whereas aggressive subtypes grow rapidly and are potentially curable. Follicular lymphomas are the most common indolent subtype, and diffuse large-cell lymphomas constitute the most common aggressive subtype. The oncoprotein Bcl-2 was originally described in non-Hodgkin's B-cell lymphoma.

[0027] Treatment of follicular lymphoma typically consists of biologically-based or combination chemotherapy. Combination therapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) is routinely used, as is combination therapy with rituximab, cyclophosphamide, vincristine and prednisone (RCVP). Single-agent therapy with rituximab (targeting CD20, a phosphoprotein uniformly expressed on the surface of B-cells) or fludarabine is also used. Addition of rituximab to chemotherapy

regimens can provide improved response rate and increased progression-free survival.

[0028] Radioimmunotherapy agents, high-dose chemotherapy and stem cell transplants can be used to treat refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Currently, there is not an approved treatment regimen that produces a cure, and current guidelines recommend that patients be treated in the context of a clinical trial, even in a first-line setting.

[0029] First-line treatment of patients with aggressive large B-cell lymphoma typically consists of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP), or dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab (DA-EPOCH-R).

[0030] Most lymphomas respond initially to any one of these therapies, but tumors typically recur and eventually become refractory. As the number of regimens patients receive increases, the more chemotherapy-resistant the disease becomes. Average response to first-line therapy is approximately 75%, 60% to second-line, 50% to third-line, and about 35-40% to fourth-line therapy. Response rates approaching 20% with a single agent in a multiple relapsed setting are considered positive and warrant further study.

[0031] Current chemotherapeutic agents elicit their antitumor response by inducing apoptosis through a variety of mechanisms. However, many tumors ultimately become resistant to these agents. Bcl-2 and Bcl-X_L have been shown to confer chemotherapy resistance in short-term survival assays *in vitro* and, more recently, *in vivo*. This suggests that if improved therapies aimed at suppressing the function of Bcl-2 and Bcl-X_L can be developed, such chemotherapy-resistance could be successfully overcome.

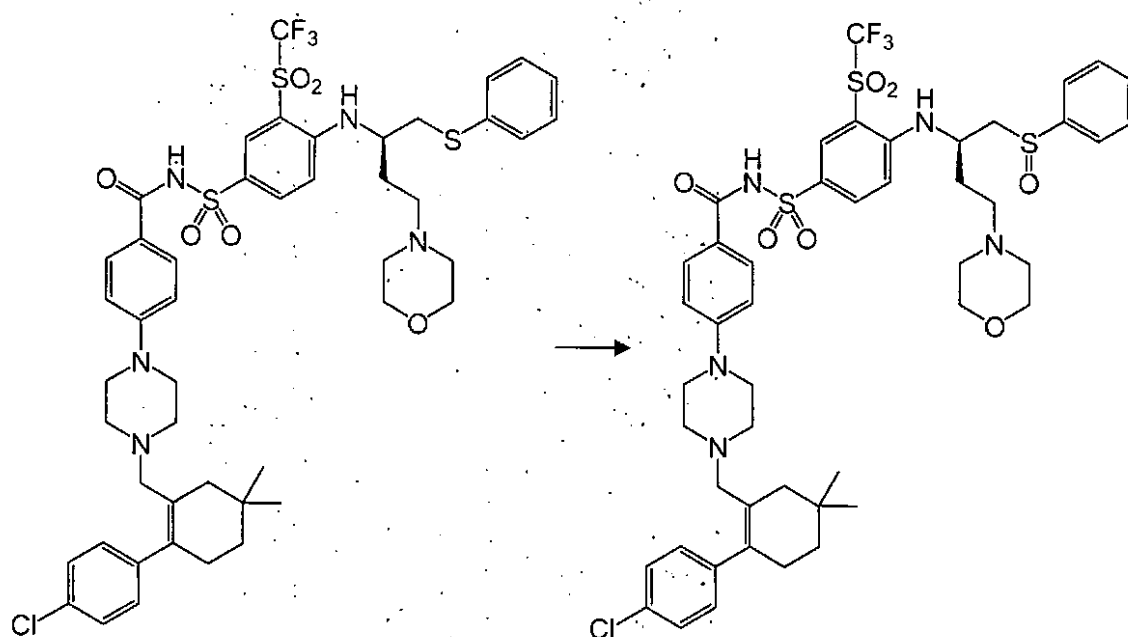
[0032] Apoptosis-promoting drugs that target Bcl-2 family proteins such as Bcl-2 and Bcl-X_L are best administered according to a regimen that provides continual, for example daily, replenishment of the plasma concentration, to maintain the concentration in a therapeutically effective range. This can be achieved by daily parenteral, e.g., intravenous (i.v.) or intraperitoneal (i.p.) administration. However, daily parenteral administration is often not practical in a clinical setting, particularly for outpatients. To enhance clinical utility of an apoptosis-promoting agent, for example as a chemotherapeutic in cancer patients, a dosage form with good oral bioavailability would be highly desirable. Such a dosage form, and a regimen for oral administration thereof, would represent an important advance in treatment of many types of cancer, including non-Hodgkin's lymphoma, and would more readily enable combination therapies with other chemotherapeutics.

[0033] It would be even more desirable to prepare such a dosage form wherein rate of

oxidative degradation, particularly at the sulfur atom of the (phenylsulfanyl)methyl group of a compound of Formula I, is decreased, permitting acceptable storage stability and shelf-life of the dosage form.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0034] It has been found that ABT-263, when formulated in solution in a lipid carrier system, exhibits substantial oxidative degradation upon storage, even under conditions where contact with atmospheric oxygen is substantially eliminated. Oxidative reactions in the case of ABT-263 include formation of a sulfoxide; the reaction providing this degradation product can be represented as follows:

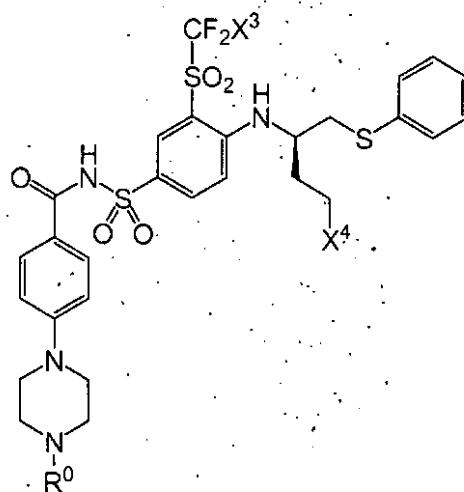


[0035] It has further been found that not all antioxidants are effective to inhibit this oxidative degradation to an acceptable degree. More particularly, it has been found that a class of antioxidants known herein as “heavier-chalcogen antioxidants” or “HCAs” exhibits superior performance in this regard by comparison with antioxidants more widely used in the art. A chalcogen is an element of Group 16 (formerly known as Group VIA) of the periodic table, including oxygen, sulfur, selenium and tellurium. A “heavier-chalcogen” herein means a chalcogen having heavier atomic weight than oxygen, specifically including sulfur and selenium. A “heavier-chalcogen antioxidant” or “HCA” is a compound having antioxidant properties that contains one or more oxidizable sulfur or selenium, most particularly sulfur, atoms.

[0036] Preparing a solution formulation of ABT-263 or a compound of Formula I together with an antioxidant-effective amount of a pharmaceutically acceptable HCA in a lipid carrier is not a simple matter of selecting a suitable HCA. A carrier system has to be

selected that is capable of maintaining in solution not only the drug at a therapeutically useful concentration, but also an antioxidant-effective amount of the HCA.

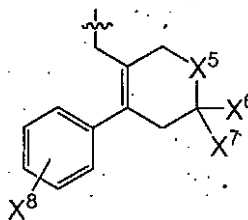
[0037] There is accordingly provided an orally deliverable pharmaceutical composition comprising (a) a compound of Formula I:



I

where X^3 is chloro or fluoro; and

- (1) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl or 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl; and R^0 is



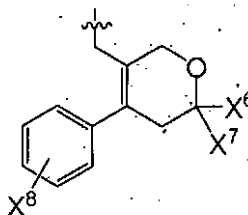
where

X^5 is CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ;

X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and

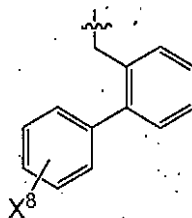
X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo; or

- (2) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ or 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl; and R^0 is



where X^6 , X^7 and X^8 are as above; or

- (3) X^4 is morpholin-4-yl or $N(CH_3)_2$; and R^0 is

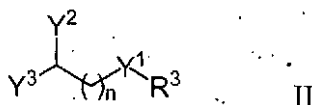


where X^8 is as above;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof; (b) a pharmaceutically acceptable heavier-chalcogen antioxidant; and (c) a substantially non-aqueous pharmaceutically acceptable carrier that comprises one or more lipids; wherein said compound and the antioxidant are in solution in the carrier.

[0038] There is further provided an orally deliverable pharmaceutical composition comprising (a) the compound N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide (ABT-263) or a salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof; (b) a pharmaceutically acceptable heavier-chalcogen antioxidant; and (c) a substantially non-aqueous pharmaceutically acceptable carrier that comprises one or more lipids; wherein said compound and the antioxidant are in solution in the carrier. In a still more particular embodiment, the compound is ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-hydrochloride salt (ABT-263 *bis*-HCl).

[0039] In some embodiments, the HCA is an antioxidant compound of Formula II:



where

n is 0, 1 or 2;

Y^1 is S or Se;

Y^2 is NHR^1 , OH or H, where R^1 is alkyl or alkylcarbonyl;

Y^3 is $COOR^2$ or CH_2OH , where R^2 is H or alkyl; and

R^3 is H or alkyl;

where alkyl groups are independently optionally substituted with one of more substituents independently selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino and alkylcarbonylamino; a pharmaceutically acceptable salt thereof; or, where Y^1 is S and R^3 is H, an -S-S- dimer thereof or pharmaceutically acceptable salt of such dimer.

[0040] In other embodiments, the HCA is an antioxidant compound of Formula III:



where

Y is S, Se or S-S; and

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen, alkyl and (CH₂)_nR⁶ where n is 0–10 and R⁶ is arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, carboxyl or CHR⁷R⁸-substituted alkyl, where R⁷ and R⁸ are independently CO₂R⁹, CH₂OH, hydrogen or NHR¹⁰, where R⁹ is hydrogen, alkyl, substituted alkyl or arylalkyl and R¹⁰ is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl or alkoxycarbonyl.

[0041] In yet other embodiments, the HCA is a poorly lipid-soluble compound, thus, as a result of introduction of the HCA as an aqueous stock solution, the carrier according to such embodiments contains water. Presence of too much water can threaten physical stability of a lipid-based solution, and can also increase rate of sulfoxide formation, negating the benefit of antioxidant addition. Typically, therefore, the carrier according to such embodiments contains no more than about 1% by weight water. (Such a carrier is still “substantially non-aqueous” as defined herein.) Suitable poorly lipid-soluble compounds include sulfites, bisulfites, metabisulfites and thiosulfates.

[0042] There is further provided a process for preparing a composition as described immediately above, comprising:

- dissolving an API (active pharmaceutical ingredient) that consists essentially of the ABT-263 or salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof in at least the phospholipid and solubilizing agent to provide a lipid solution,
- optionally admixing a non-phospholipid surfactant with the solubilizing agent or lipid solution,
- dissolving the poorly lipid-soluble antioxidant in water to prepare an aqueous stock solution, and
- admixing the aqueous stock solution with the lipid solution to provide an orally deliverable pharmaceutical composition.

[0043] There is still further provided a method for treating a disease characterized by apoptotic dysfunction and/or overexpression of an anti-apoptotic Bcl-2 family protein, comprising orally administering to a subject having the disease a therapeutically effective amount of a composition as described above. Examples of such a disease include many

neoplastic diseases including cancers. A specific illustrative type of cancer that can be treated according to the present method is non-Hodgkin's lymphoma. Another specific illustrative type of cancer that can be treated according to the present method is chronic lymphocytic leukemia. Yet another specific illustrative type of cancer that can be treated according to the present method is acute lymphocytic leukemia, for example in a pediatric patient.

[0044] There is still further provided a method for maintaining in bloodstream of a human cancer patient, for example a patient having non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia or acute lymphocytic leukemia, a therapeutically effective plasma concentration of ABT-263 and/or one or more metabolites thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a drug-carrier system that comprises ABT-263 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof (for example ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl), in solution in a substantially non-aqueous carrier that comprises a pharmaceutically acceptable heavier-chalcogen antioxidant and a substantially non-aqueous pharmaceutically acceptable carrier comprising a phospholipid component and a pharmaceutically acceptable solubilizing component, wherein the ABT-263 or salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof and the antioxidant are in solution in the carrier; in a dosage amount equivalent to about 50 to about 500 mg ABT-263 per day, at an average dosage interval of about 3 hours to about 7 days.

[0045] Additional embodiments of the invention, including more particular aspects of those provided above, will be found in, or will be evident from, the detailed description that follows.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0046] Fig. 1 is a schematic phase diagram of ABT-263 free base solutions in ternary "IPT" lipid systems as described in Example 8. The shaded portion of the diagram represents an area of optimized formulation composition.

[0047] Fig. 2 is a schematic phase diagram of ABT-263 free base solutions in ternary "IST" lipid systems as described in Example 8. The shaded portion of the diagram represents an area of optimized formulation composition.

DETAILED DESCRIPTION

[0048] A "drug-carrier system" herein comprises a carrier having at least one drug homogeneously distributed therein. In compositions of the present invention the drug (a

compound of Formula I or a salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof) and an antioxidant as described herein are in solution in the carrier, and, in some embodiments, the drug-carrier system constitutes essentially the entire composition. In other embodiments, the drug-carrier system is encapsulated within a capsule shell that is suitable for oral administration; in such embodiments the composition comprises the drug-carrier system and the capsule shell.

[0049] The carrier and the drug-carrier system are typically liquid, but in some embodiments the carrier and/or the drug-carrier system can be solid or semi-solid. For example, a drug-carrier system can illustratively be prepared by dissolving the drug and antioxidant in a carrier at a temperature above the melting or flow point of the carrier, and cooling the resulting solution to a temperature below the melting or flow point to provide a solid drug-carrier system. Alternatively or in addition, the carrier can comprise a solid substrate wherein or whereon a solution of the drug and antioxidant as described herein is adsorbed.

[0050] A composition of the invention is "orally deliverable", *i.e.*, adapted for oral administration; however, such a composition can be useful for delivery of the drug to a subject in need thereof by other routes of administration, including without limitation parenteral, sublingual, buccal, intranasal, pulmonary, topical, transdermal, intradermal, ocular, otic, rectal, vaginal, intragastric, intracranial, intrasynovial and intra-articular routes.

[0051] The terms "oral administration" and "orally administered" herein refer to administration to a subject *per os* (p.o.), that is, administration wherein the composition is immediately swallowed, for example with the aid of a suitable volume of water or other potable liquid. "Oral administration" is distinguished herein from intraoral administration, *e.g.*, sublingual or buccal administration or topical administration to intraoral tissues such as periodontal tissues, that does not involve immediate swallowing of the composition.

[0052] Therapeutically active compounds, including salts, prodrugs, salts of prodrugs and metabolites thereof, useful herein typically have low solubility in water, for example less than about 100 µg/ml, in most cases less than about 30 µg/ml. The present invention can be especially advantageous for drugs that are essentially insoluble in water, *i.e.*, having a solubility of less than about 10 µg/ml. It will be recognized that aqueous solubility of many compounds is pH dependent; in the case of such compounds the solubility of interest herein is at a physiologically relevant pH, for example a pH of about 1 to about 8. Thus, in various embodiments, the drug has a solubility in water, at least at

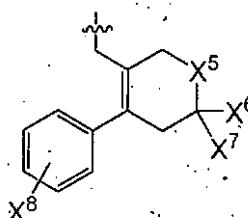
one point in a pH range from about 1 to about 8, of less than about 100 $\mu\text{g/ml}$, for example less than about 30 $\mu\text{g/ml}$, or less than about 10 $\mu\text{g/ml}$. Illustratively, ABT-263 has a solubility in water at pH 2 of less than 4 $\mu\text{g/ml}$.

[0053] In one embodiment, the composition comprises a compound of Formula I as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite of such a compound.

[0054] In a further embodiment, the compound has Formula I where X^3 is fluoro.

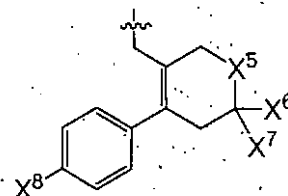
[0055] In a still further embodiment, the compound has Formula I where X^4 is morpholin-4-yl.

[0056] In a still further embodiment, the compound has Formula I where R^0 is



where X^5 is O, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ or CH_2CH_2 ; X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo. Illustratively according to this embodiment X^5 can be CH_2 or $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 can be methyl and/or X^8 can be chloro.

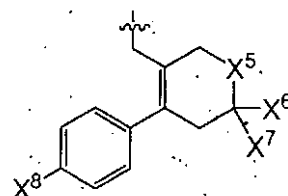
[0057] In a still further embodiment, the compound has Formula I where R^0 is



where X^5 is O, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ or CH_2CH_2 ; X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo. Illustratively according to this embodiment X^5 can be CH_2 or $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 can be methyl and/or X^8 can be chloro.

[0058] In a still further embodiment, the compound has Formula I where X^3 is fluoro and X^4 is morpholin-4-yl.

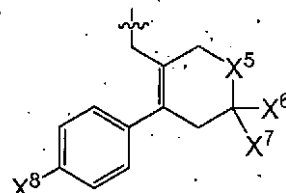
[0059] In a still further embodiment, the compound has Formula I where X^3 is fluoro and R^0 is



where X^5 is O, CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ or CH_2CH_2 ; X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl;

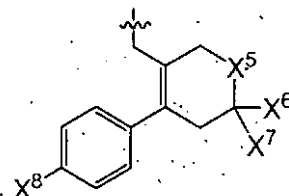
and X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo. Illustratively according to this embodiment X^5 can be CH_2 or $C(CH_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 can be methyl and/or X^8 can be chloro.

[0060] In a still further embodiment, the compound has Formula I where X^4 is morpholin-4-yl and R^0 is



where X^5 is O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ; X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo. Illustratively according to this embodiment X^5 can be CH_2 or $C(CH_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 can be methyl and/or X^8 can be chloro.

[0061] In a still further embodiment, the compound has Formula I where X^3 is fluoro, X^4 is morpholin-4-yl and R^0 is



where X^5 is O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ; X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo. Illustratively according to this embodiment X^5 can be CH_2 or $C(CH_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 can be methyl and/or X^8 can be chloro.

[0062] Compounds of Formula I may contain asymmetrically substituted carbon atoms in the R- or S-configuration; such compounds can be present as racemates or in an excess of one configuration over the other, for example in an enantiomeric ratio of at least about 85:15. The compound can be substantially enantiomerically pure, for example having an enantiomeric ratio of at least about 95:5, or in some cases at least about 98:2 or at least about 99:1.

[0063] Compounds of Formula I may alternatively or additionally contain carbon-carbon double bonds or carbon-nitrogen double bonds in the Z- or E-configuration, the term "Z" denoting a configuration wherein the larger substituents are on the same side of such a double bond and the term "E" denoting a configuration wherein the larger substituents are on opposite sides of the double bond. The compound can alternatively be present as a mixture of Z- and E-isomers.

[0064] Compounds of Formula I may alternatively or additionally exist as tautomers or equilibrium mixtures thereof wherein a proton shifts from one atom to another.

Examples of tautomers illustratively include keto-enol, phenol-keto, oxime-nitroso, nitro-aci, imine-enamine and the like.

[0065] In some embodiments, a compound of Formula I is present in the composition in its parent-compound form, alone or together with a salt or prodrug form of the compound.

[0066] Compounds of Formula I may form acid addition salts, basic addition salts or zwitterions. Salts of compounds of Formula I can be prepared during isolation or following purification of the compounds. Acid addition salts are those derived from reaction of a compound of Formula I with an acid. For example, salts including the acetate, adipate, alginate, bicarbonate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, formate, fumarate, glycerophosphate, glutamate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, lactobionate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, phosphate, picrate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, trichloroacetate, trifluoroacetate, para-toluenesulfonate and undecanoate salts of a compound of Formula I can be used in a composition of the invention. Basic addition salts including those derived from reaction of a compound with the bicarbonate, carbonate, hydroxide or phosphate of cations such as lithium, sodium, potassium, calcium and magnesium can likewise be used.

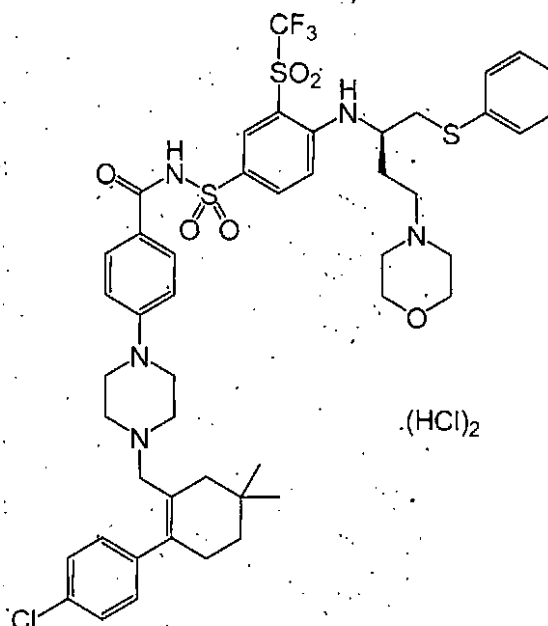
[0067] A compound of Formula I typically has more than one protonatable nitrogen atom and is consequently capable of forming acid addition salts with more than one, for example about 1.2 to about 2, about 1.5 to about 2 or about 1.8 to about 2, equivalents of acid per equivalent of the compound.

[0068] ABT-263 can likewise form acid addition salts, basic addition salts or zwitterions. Salts of ABT-263 can be prepared during isolation or following purification of the compound. Acid addition salts derived from reaction of ABT-263 with an acid include those listed above. Basic addition salts including those listed above can likewise be used. ABT-263 has at least two protonatable nitrogen atoms and is consequently capable of forming acid addition salts with more than one, for example about 1.2 to about 2, about 1.5 to about 2 or about 1.8 to about 2, equivalents of acid per equivalent of the compound.

[0069] Illustratively in the case of ABT-263, *bis*-salts can be formed including, for example, *bis*-hydrochloride (*bis*-HCl) and *bis*-hydrobromide (*bis*-HBr) salts.

[0070] For example, ABT-263 *bis*-HCl, which has a molecular weight of 1047.5 g/mol

and is represented by the formula



can be prepared by a variety of processes, for example a process that can be outlined as follows.

[0071] ABT-263 free base is prepared, illustratively as described in Example 1 of the above-cited '135 publication, the entire disclosure of which is incorporated by reference herein. A suitable weight of ABT-263 free base is dissolved in ethyl acetate. A solution of hydrochloric acid in ethanol (for example about 4.3 kg HCl in 80 g EtOH) is added to the ABT-263 solution in an amount providing at least 2 mol HCl per mol ABT-263 and sufficient EtOH (at least about 20 vol) for crystallization of the resulting ABT-263 *bis*-HCl salt. The solution is heated to about 45°C with stirring and seeds are added as a slurry in EtOH. After about 6 hours, the resulting slurry is cooled to about 20°C over about 1 hour and is mixed at that temperature for about 36 hours. The slurry is filtered to recover a crystalline solid, which is an ethanol solvate of ABT-263 *bis*-HCl. Drying of this solid under vacuum and nitrogen with mild agitation for about 8 days yields white desolvated ABT-263 *bis*-HCl crystals. This material is suitable for preparation of an ABT-263 *bis*-HCl formulation of the present invention.

[0072] The term "free base" is used for convenience herein to refer to the parent compound, while recognizing that the parent compound is, strictly speaking, zwitterionic and thus does not always behave as a true base.

[0073] As indicated above, ABT-263 free base can be prepared by a process as described in Example 1 of the above-cited '135 publication. The product of this process is an amorphous, glassy solid. A powder can be prepared from this product, for example by

freeze-drying or precipitation techniques. Such a powder can be used as API in preparing a capsule of the present invention; however, it will generally be found preferable to use a crystalline form of ABT-263 free base as API. Such crystalline forms include solvates and solvent-free crystalline forms.

[0074] Solvates of ABT-263 free base can be prepared as described below. The starting product can be any solid-state form of ABT-263 free base, including the amorphous form prepared according to the '135 publication.

[0075] A measured amount of ABT-263 free base (as indicated, any solid-state form can be used) is suspended in any of a number of solvents or solvent mixtures, including without limitation 2-propanol, 1-propanol, ethyl acetate/ethanol 1:3 v/v, methyl acetate/hexanes 1:1 v/v, chloroform, methanol, 1,4-dioxane/hexanes 1:2 v/v, toluene and benzene. The resulting suspension is agitated at ambient temperature, while protected from light. After a period of time sufficient to permit solvation of ABT-263 free base in each case, crystals are harvested by filter centrifugation. The resulting solvates can be characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), for example using a G3000 diffractometer (Inel Corp., Artenay, France) equipped with a curved position-sensitive detector and parallel-beam optics. The diffractometer is operated with a copper anode tube (1.5 kW fine focus) at 40 kV and 30 mA. An incident-beam germanium monochromator provides monochromatic radiation. The diffractometer is calibrated using an attenuated direct beam at one-degree intervals. Calibration is checked using a silicon powder line position reference standard (NIST 640c). The instrument is computer-controlled using Symphonix software (Inel Corp., Artenay, France) and the data are analyzed using Jade software (version 6.5, Materials Data, Inc., Livermore, CA). The sample is loaded onto an aluminum sample holder and leveled with a glass slide.

[0076] Desolvation of an ethyl acetate/ethanol solvate, for example by air-drying, provides a solvent-free crystalline form of ABT-263 free base. PXRD peaks for Form I ABT-263 free base are listed in Table 1. A PXRD pattern having peaks substantially as indicated therein can be used to identify crystalline ABT-263 free base, more particularly Form I ABT-263 free base. The phrase "substantially as indicated" in the present context means having peaks that are not shifted more than about $0.2^\circ 2\theta$ from the indicated position.

Table 1. PXRD peak listing: solvent-free crystal polymorph Form I ABT-263 free base

Peak Position (° 2θ)
6.21
6.72
9.66
10.92
11.34
12.17
14.28
16.40
16.95
17.81
18.03
18.47
19.32
20.10
21.87

[0077] Desolvation of most solvates, including 1-propanol, 2-propanol, methanol, benzene, toluene, dioxane/hexanes, methyl acetate/hexanes and chloroform solvates, provides a solvent-free crystalline form of ABT-263 free base that is shown by PXRD to be identical to the crystalline form produced by desolvation of the ethyl acetate/ethanol solvate.

[0078] Desolvation of pyridine and anisole solvates provides a solvent-free crystalline form of ABT-263 free base that is shown by PXRD to be different from the form produced by desolvation of the ethyl acetate/ethanol solvate. The crystalline form derived from desolvation of the pyridine or anisole solvate is designated Form II. A PXRD scan of Form II ABT-263 free base is shown in Fig. 2. PXRD peaks for Form II ABT-263 free base are listed in Table 2. A PXRD pattern having peaks substantially as indicated therein can be used to identify crystalline ABT-263 free base, more particularly Form II ABT-263 free base.

Table 2. PXRD peak listing: solvent-free crystal polymorph Form II ABT-263 free base

Peak Position (° 2θ)
5.79
8.60
9.34
10.79
11.36

Peak Position (° 2 θ)
11.59
12.76
13.23
13.73
14.01
14.72
15.00
16.28
17.07
17.48
18.75
19.34
19.71
20.56
21.35

[0079] PXRD peaks especially diagnostic for Form I ABT-263 free base, in particular for distinguishing Form I from Form II, include the peaks at 6.21, 6.72, 12.17, 18.03 and 20.10° 2 θ , in each case $\pm 0.2^\circ$ 2 θ . In one embodiment, Form I ABT-263 free base is characterized at least by a peak at any one or more of these positions. In another embodiment, Form I ABT-263 free base is characterized at least by a peak at each of these positions. In yet another embodiment, Form I ABT-263 free base is characterized by a peak at each of the positions shown in Table 1.

[0080] PXRD peaks especially diagnostic for Form II ABT-263 free base, in particular for distinguishing Form II from Form I, include the peaks at 5.79, 8.60, 12.76, 15.00 and 20.56° 2 θ , in each case $\pm 0.2^\circ$ 2 θ . In one embodiment, Form II ABT-263 free base is characterized at least by a peak at any one or more of these positions. In another embodiment, Form II ABT-263 free base is characterized at least by a peak at each of these positions. In yet another embodiment, Form II ABT-263 free base is characterized by a peak at each of the positions shown in Table 2.

[0081] Any of the crystalline forms of ABT-263 free base, including solvated forms, can be useful as API for preparation of a capsule of the present invention. However, solvent-free forms such as Form I and Form II are generally preferred for this purpose.

[0082] Compounds of Formula I, and methods of preparation of such compounds, are disclosed in the above-cited '135 publication and/or in above-cited U.S. Patent Application Publication No. 2007/0072860, each of which is incorporated herein by reference in its entirety. Terms for substituents used herein are defined exactly as in those publications.

[0083] Compounds of Formula I having -NH, -C(O)OH, -OH or -SH moieties may have attached thereto prodrug-forming moieties which can be removed by metabolic processes *in vivo* to release the parent compound having free -NH, -C(O)OH, -OH or -SH moieties. Salts of prodrugs can also be used.

[0084] Without being bound by theory, it is believed that the therapeutic efficacy of compounds of Formula I is due at least in part to their ability to bind to a Bcl-2 family protein such as Bcl-2, Bcl-X_L or Bcl-w in a way that inhibits the anti-apoptotic action of the protein, for example by occupying the BH3 binding groove of the protein. It will generally be found desirable to select a compound having high binding affinity for a Bcl-2 family protein, for example a K_i not greater than about 5 nM, preferably not greater than about 1 nM.

[0085] A composition as provided herein comprising any specific compound disclosed in the '135 publication is expressly contemplated as an embodiment of the present invention.

[0086] In a more particular embodiment, the composition comprises N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino)-3-((trifluoromethyl)sulfonyl) benzenesulfonamide (ABT-263) or a salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof. In a still more particular embodiment, the composition comprises ABT-263 parent compound (*i.e.*, free base) or a salt, prodrug or salt of a prodrug thereof. In a still more particular embodiment, the composition comprises ABT-263 free base or a salt, for example a *bis*-salt, thereof. In an even more particular embodiment, the composition comprises ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl.

[0087] The drug (*i.e.*, a compound of Formula I or a salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof) is present in the composition in an amount that can be therapeutically effective when the composition is administered to a subject in need thereof according to an appropriate regimen. Dosage amounts are expressed herein as parent-compound-equivalent amounts unless the context requires otherwise. Typically, a unit dose (the amount administered at a single time), which can be administered at an appropriate frequency, *e.g.*, twice daily to once weekly, is about 10 to about 1,000 mg, depending on the compound in question. Where frequency of administration is once daily (*q.d.*), unit dose and daily dose are the same. Illustratively, for example where the drug is ABT-263, the unit dose is typically about 25 to about 1,000 mg, more typically about 50 to about 500 mg, for example about 50, about 100, about 150, about 200, about 250, about 300, about

350, about 400, about 450 or about 500 mg. Where the composition comprises a capsule shell enclosing the drug-carrier system, a unit dose can be deliverable in a single capsule or a small plurality of capsules, most typically 1 to about 10 capsules.

[0088] The higher the unit dose, the more desirable it becomes to select a carrier that permits a relatively high concentration of the drug in solution therein. Typically, the concentration of drug in the drug-carrier system is at least about 10 mg/ml, *e.g.*, about 10 to about 500 mg/ml, but lower and higher concentrations can be acceptable or achievable in specific cases. Illustratively, for example where the drug is ABT-263, the drug concentration in various embodiments is at least about 10 mg/ml, *e.g.*, about 10 to about 400 mg/ml, or at least about 20 mg/ml, *e.g.*, about 20 to about 200 mg/ml, for example about 20, about 25, about 30, about 40, about 50, about 75, about 100, about 125, about 150 or about 200 mg/ml.

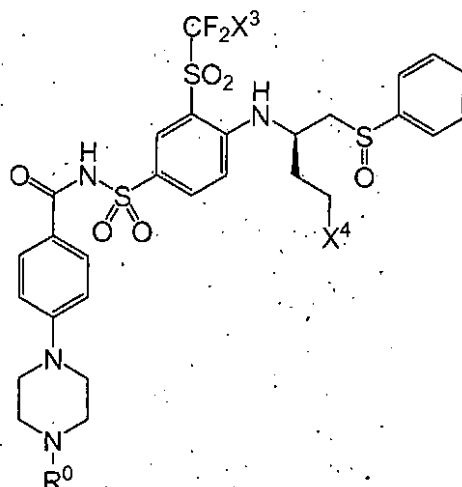
[0089] In a composition of the invention, the drug is "in solution" in the carrier. This will be understood to mean that substantially all of the drug is in solution, *i.e.*, no substantial portion, for example no more than about 2%, or no more than about 1%, of the drug is in solid (*e.g.*, crystalline) form, whether dispersed, for example in the form of a suspension, or not. In practical terms, this means that the drug must normally be formulated at a concentration below its limit of solubility in the carrier. It will be understood that the limit of solubility can be temperature-dependent, thus selection of a suitable concentration should take into account the range of temperatures to which the composition is likely to be exposed in normal storage, transport and use.

[0090] Not only the drug, but also the antioxidant, is "in solution" as defined above in the carrier. Where the antioxidant is poorly lipid-soluble and has to be introduced to the carrier or drug-carrier system in aqueous solution, a surfactant, more particularly a non-phospholipid surfactant, may be necessary to avoid phase separation.

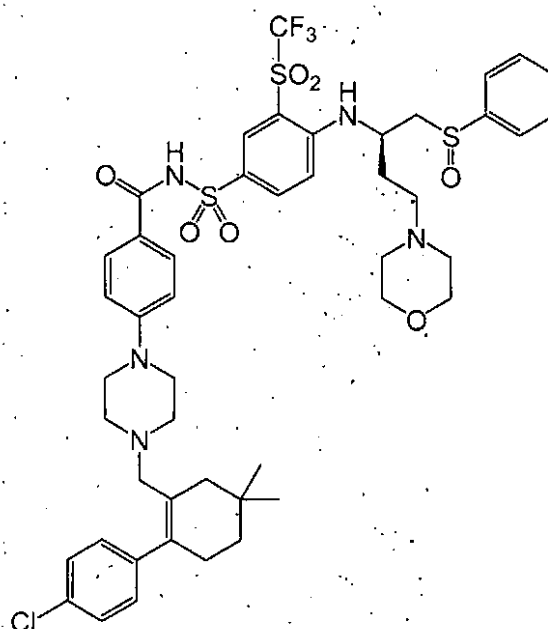
[0091] An "antioxidant" or compound having "antioxidant" properties is a chemical compound that prevents, inhibits, reduces or retards oxidation of another chemical or itself. Antioxidants can improve stability and shelf-life of a lipid formulation as described herein by, for example, preventing, inhibiting, reducing or retarding oxidation of the compound of Formula I in the formulation.

[0092] Enhancement of stability or shelf-life can be evaluated, for example, by monitoring rate of appearance or build-up of sulfoxides in the formulation. Sulfoxides in total can be monitored by repeated sampling and analysis; alternatively samples can be analyzed more specifically for the sulfoxide degradation product of the compound of

Formula I, *i.e.*, the compound having the formula



where X^3 , X^4 and R^0 are as indicated above; or the sulfoxide degradation product of ABT-263, having the formula



Reference herein to the sulfoxide degradation product will be understood to include both diastereomers at the sulfur atom stereocenter in the sulfoxide group.

[0093] An "antioxidant effective amount" of an antioxidant herein is an amount that provides

- (a) a substantial reduction (for example a reduction of at least about 25%, at least about 50%, at least about 75%, at least about 80%, at least about 85% or at least about 90%) in the formation or accumulation of a degradation product, for example the sulfoxide degradation product above, and/or
- (b) a substantial increase (for example at least about 30, at least about 60, at least about 90 or at least about 180 days) in the time taken for the degradation

product to reach a threshold level,

in a formulation containing the antioxidant, by comparison with an otherwise similar formulation containing no antioxidant. A storage-stability study to determine degree of (a) reduction in formation or accumulation of the degradation product or (b) increase in time taken for a degradation product to reach a threshold level in the formulation can be conducted at any appropriate temperature or range of temperatures. Illustratively, a study at about 5°C can be indicative of storage stability under refrigerated conditions, a study at about 20–25°C can be indicative of storage stability under typical ambient conditions, and a study at about 30°C or higher temperature can be useful in an accelerated-aging study. Any appropriate threshold level of the degradation product can be selected as an end-point, for example in the range from about 0.2% to about 2% of the initial amount of the compound of Formula I present.

[0094] In various illustrative embodiments, the antioxidant is included in an amount effective to hold oxidative degradation of the drug

- (a) below about 1% for at least about 3 months;
- (b) below about 1% for at least about 6 months;
- (c) below about 1% for at least about 1 year;
- (d) below about 0.5% for at least about 3 months;
- (e) below about 0.5% for at least about 6 months; or
- (f) below about 0.5% for at least about 1 year;

in the formulation when stored under ambient conditions (*e.g.*, about 20–25°C) in a sealed container opaque to ultraviolet light, as measured for example by amount of the sulfoxide degradation product present at the end of the recited storage period.

[0095] Antioxidants used in pharmaceutical compositions are most typically agents that inhibit generation of oxidative species such as triplet or singlet oxygen, superoxides, peroxide and free hydroxyl radicals, or agents that scavenge such oxidative species as they are generated. Examples of commonly used antioxidants of these classes include butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), retinyl palmitate, tocopherol, propyl gallate, ascorbic acid and ascorbyl palmitate. The present inventors have found, however, that at least some commonly used antioxidants are ineffective to protect ABT-263 from excessive sulfoxide formation in encapsulated liquid formulations as described herein.

[0096] For example, BHA, added at 0.2% by weight to a 15% by weight solution of

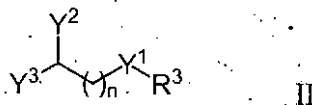
ABT-263 free base in a medium referred to herein as "IPT-253" (20% Imwitor 742™, 50% Phosal 53 MCT™, 30% Tween™ 80), has been found to have no effect on sulfoxide formation in a 4-week stability study at 40°C without nitrogen purging of headspace, as shown in Table 3. A full report of this study is found in Example 7 herein.

Table 3. Effect of 0.2% BHA on ABT-263 sulfoxide formation in IPT-253 solution

Time (weeks)	% Total sulfoxides	
	No antioxidant	0.2% BHA
0	not detectable	0.06
1	0.26	0.29
2	0.47	0.49
3	0.56	0.58
4	0.67	0.68

[0097] Antioxidants that, by contrast, have been found effective are heavier-chalcogen antioxidants that are believed, without being bound by theory, to function primarily as competitive substrates, *i.e.*, as "sacrificial" antioxidants, which are preferentially attacked by oxidative species thereby protecting the drug from excessive degradation.

[0098] In some embodiments, the HCA comprises one or more antioxidant compounds of Formula II:



where

n is 0, 1 or 2;

Y^1 is S or Se;

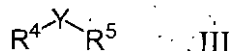
Y^2 is NHR^1 , OH or H, where R^1 is alkyl or alkylcarbonyl;

Y^3 is COOR^2 or CH_2OH , where R^2 is H or alkyl; and

R^3 is H or alkyl;

where alkyl groups are independently optionally substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, amino and alkylcarbonylamino; a pharmaceutically acceptable salt thereof; or, where Y^1 is S and R^3 is H, an ---S---S--- dimer thereof or pharmaceutically acceptable salt of such dimer.

[0099] In other embodiments, the HCA is an antioxidant compound of Formula III:



where

Y is S, Se or S-S; and

R^4 and R^5 are independently selected from H, alkyl and $(CH_2)_nR^6$ where n is 0-10 and R^6 is arylcarbonyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, carboxyl or CHR^7R^8 -substituted alkyl, where R^7 and R^8 are independently CO_2R^9 , CH_2OH , hydrogen or NHR^{10} , where R^9 is H, alkyl, substituted alkyl or arylalkyl and R^{10} is hydrogen, alkyl, alkylcarbonyl or alkoxy carbonyl.

[0100] An "alkyl" substituent or an "alkyl" or "alkoxy" group forming part of a substituent according to Formula II or Formula III is one having 1 to about 18 carbon atoms and can consist of a straight or branched chain.

[0101] An "aryl" group forming part of a substituent according to Formula III is a phenyl group, unsubstituted or substituted with one or more hydroxy, alkoxy or alkyl groups.

[0102] In some embodiments, R^1 in Formula II is C_{1-4} alkyl (e.g., methyl or ethyl) or $(C_{1-4}$ alkyl)carbonyl (e.g., acetyl).

[0103] In some embodiments, R^2 in Formula II is H or C_{1-18} alkyl, for example methyl, ethyl, propyl (e.g., *n*-propyl or isopropyl), butyl (e.g., *n*-butyl, isobutyl or *t*-butyl), octyl (e.g., *n*-octyl or 2-ethylhexyl), dodecyl (e.g., lauryl), tridecyl, tetradecyl, hexadecyl or octadecyl (e.g., stearyl).

[0104] R^3 is typically H or C_{1-4} alkyl (e.g., methyl or ethyl).

[0105] The HCA can be, for example, a natural or synthetic amino acid or a derivative thereof such as an alkyl ester or N-acyl derivative, or a salt of such amino acid or derivative. Where the amino acid or derivative thereof is derived from a natural source it is typically in the L-configuration; however it is understood that D-isomers and D,L-isomer mixtures can be substituted if necessary.

[0106] Non-limiting examples of HCAs useful herein include β -alkylmercaptoketones, cysteine, cystine, homocysteine, methionine, thiodiglycolic acid, thiodipropionic acid, thioglycerol, selenocysteine, selenomethionine and salts, esters, amides and thioethers thereof; and combinations thereof. More particularly, one or more HCAs can be selected from N-acetylcysteine, N-acetylcysteine butyl ester, N-acetylcysteine dodecyl ester, N-acetyl-cysteine ethyl ester, N-acetylcysteine methyl ester, N-acetylcysteine octyl ester, N-acetyl-cysteine propyl ester, N-acetylcysteine stearyl ester, N-acetylcysteine tetradecyl ester, N-acetylcysteine tridecyl ester, N-acetylmethionine, N-acetylmethionine butyl ester,

N-acetylmethionine dodecyl ester, N-acetylmethionine ethyl ester, N-acetylmethionine methyl ester, N-acetylmethionine octyl ester, N-acetylmethionine propyl ester, N-acetylmethionine stearyl ester, N-acetylmethionine tetradecyl ester, N-acetylmethionine tridecyl ester, N-acetyl-selenocysteine, N-acetylselenocysteine butyl ester, N-acetylselenocysteine dodecyl ester, N-acetylselenocysteine ethyl ester, N-acetylselenocysteine methyl ester, N-acetylseleno-cysteine octyl ester, N-acetylselenocysteine propyl ester, N-acetylselenocysteine stearyl ester, N-acetylselenocysteine tetradecyl ester, N-acetylselenocysteine tridecyl ester, N-acetylseleno-methionine, N-acetylselenomethionine butyl ester, N-acetylselenomethionine dodecyl ester, N-acetylselenomethionine ethyl ester, N-acetylselenomethionine methyl ester, N-acetyl-selenomethionine octyl ester, N-acetylselenomethionine propyl ester, N-acetylseleno-methionine stearyl ester, N-acetylselenomethionine tetradecyl ester, N-acetylseleno-methionine tridecyl ester, cysteine, cysteine butyl ester, cysteine dodecyl ester, cysteine ethyl ester, cysteine methyl ester, cysteine octyl ester, cysteine propyl ester, cysteine stearyl ester, cysteine tetradecyl ester, cysteine tridecyl ester, cystine, cystine dibutyl ester, cystine di(dodecyl) ester, cystine diethyl ester, cystine dimethyl ester, cystine dioctyl ester, cystine dipropyl ester, cystine distearyl ester, cystine di(tetradecyl) ester, cystine di(tridecyl) ester, N,N-diacetylcystine, N,N-diacetylcystine dibutyl ester, N,N-diacetylcystine diethyl ester, N,N-diacetylcystine di(dodecyl) ester, N,N-diacetylcystine dimethyl ester, N,N-diacetylcystine dioctyl ester, N,N-diacetylcystine dipropyl ester, N,N-diacetylcystine distearyl ester, N,N-diacetylcystine di(tetradecyl) ester, N,N-diacetylcystine di(tridecyl) ester, dibutyl thiodiglycolate, dibutyl thiodipropionate, di(dodecyl) thiodiglycolate, di(dodecyl) thiodipropionate, diethyl thiodiglycolate, diethyl thiodipropionate, dimethyl thiodiglycolate, dimethyl thiodipropionate, dioctyl thiodiglycolate, dioctyl thiodipropionate, dipropyl thiodiglycolate, dipropyl thiodipropionate, distearyl thiodiglycolate, distearyl thiodipropionate, di(tetradecyl) thiodiglycolate, di(tetradecyl) thiodipropionate, homocysteine, homocysteine butyl ester, homocysteine dodecyl ester, homocysteine ethyl ester, homocysteine methyl ester, homocysteine octyl ester, homocysteine propyl ester, homocysteine stearyl ester, homocysteine tetradecyl ester, homocysteine tridecyl ester, methionine, methionine butyl ester, methionine dodecyl ester, methionine ethyl ester, methionine methyl ester, methionine octyl ester, methionine propyl ester, methionine stearyl ester, methionine tetradecyl ester, methionine tridecyl ester, S-methylcysteine, S-methyl-cysteine butyl ester, S-methylcysteine dodecyl ester, S-

methylcysteine ethyl ester, S-methyl-cysteine methyl ester, S-methylcysteine octyl ester, S-methylcysteine propyl ester, S-methyl-cysteine stearyl ester, S-methylcysteine tetradecyl ester, S-methylcysteine tridecyl ester, selenocysteine, selenocysteine butyl ester, selenocysteine dodecyl ester, selenocysteine ethyl ester, selenocysteine methyl ester, selenocysteine octyl ester, selenocysteine propyl ester, selenocysteine stearyl ester, selenocysteine tetradecyl ester, selenocysteine tridecyl ester, selenomethionine, selenomethionine butyl ester, selenomethionine dodecyl ester, seleno-methionine ethyl ester, selenomethionine methyl ester, selenomethionine octyl ester, seleno-methionine propyl ester, selenomethionine stearyl ester, selenomethionine tetradecyl ester, selenomethionine tridecyl ester, thiodiglycolic acid, thiodipropionic acid, thioglycerol, isomers and mixtures of isomers thereof, and salts thereof.

[0107] Salts of HCA compounds can be acid addition salts such as the acetate, adipate, alginate, bicarbonate, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate (besylate), bisulfate, butyrate, camphorate, camphorsulfonate, digluconate, formate, fumarate, glycerophosphate, glutamate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, lactobionate, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthylenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, phosphate, picrate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, trichloroacetate, trifluoroacetate, para-toluenesulfonate and undecanoate salts. In a particular embodiment, the hydrochloride salt of one of the compounds individually mentioned above is present in the composition in an antioxidant effective amount.

[0108] Without being bound by theory, it is generally believed that heavier-chalcogen antioxidants such as those exemplified above protect the active compound by being themselves more readily oxidizable and, therefore, being oxidized preferentially over the drug compound. In general, for this mode of operation to provide an acceptable degree of protection for the drug compound, an antioxidant of Formula II or Formula III must be present in a substantial amount, for example in a molar ratio to the drug compound of at least about 1:10. In some embodiments, the molar ratio of antioxidant to the drug compound is about 1:10 to about 2:1, for example about 1:5 to about 1.5:1. Best results will sometimes be obtained when the molar ratio is approximately 1:1, *i.e.*, about 8:10 to about 10:8.

[0109] This typical requirement for a relatively high antioxidant concentration in the formulation places constraints both on the selection of antioxidant and on the selection of other formulation components. In particular, a carrier system must be selected that is

capable of dissolving not only the active agent but also the antioxidant, in an antioxidant effective amount. One of skill in the art can select a suitable lipid carrier, which can comprise a single lipid material or a mixture of two or more such materials, by routine solubility testing based on the disclosure herein.

[0110] Notwithstanding the antioxidant efficacy of sulfur-containing antioxidants of Formula II or Formula III, the present inventors have found that, at molar ratios of approximately 1:1, such antioxidants have a tendency to result in solutions that become cloudy upon storage, when ABT-263 is used in the form of its free base. For solutions containing ABT-263 in the form of its *bis*-HCl salt, this tendency is absent or at least less marked.

[0111] However, in yet another unexpected discovery, ABT-263 free base has been found to be less susceptible to sulfoxide formation than ABT-263 *bis*-HCl when formulated in lipid solution (but in the absence of antioxidant), as shown in Table 6 (see Example 3 hereinbelow). The solvent system in solution A is Phosal 53 MCT™/ethanol, 9:1 v/v; and in solution B is Labrafil M 1944 CS™/oleic acid/polysorbate 80, 30%/40%/30% by weight. (Labrafil M 1944 CS™ of Gattefossé contains polyoxyethylene glyceryl monooleate.) The three-week study was conducted at 40°C without nitrogen purging of headspace.

[0112] To take advantage of the unexpected finding that ABT-263 is less susceptible to sulfoxide formation in its free base than salt form, the present inventors have turned to a different class of sulfur-containing antioxidants, namely inorganic antioxidants of the sulfite, bisulfite, metabisulfite and thiosulfate classes. To complicate matters, these antioxidants are poorly lipid-soluble and must be introduced to the carrier or drug-carrier system in aqueous solution. Presence of water promotes sulfoxide formation in ABT-263 solutions, the very effect that is sought to be minimized. To restrict the amount of added water, poorly lipid-soluble antioxidants are, in one embodiment of the present invention, added at much lower concentrations than those providing molar equivalence to the concentration of ABT-263.

[0113] Where a poorly lipid-soluble antioxidant such as a sulfite, bisulfite, metabisulfite or thiosulfate antioxidant is used, it is accompanied in the drug-carrier system by water in an amount not exceeding about 1% by weight, for example about 0.2% to about 0.8% by weight. The amount of such antioxidant that can be introduced in such a small amount of water typically does not exceed about 0.2% by weight, and is for example an amount of about 0.02% to about 0.2%, or about 0.05% to about 0.15%, by weight, of

the drug-carrier system.

[0114] To minimize the amount of water added to the formulation, it is desirable to provide the antioxidant in the form of a relatively concentrated aqueous stock solution, for example having at least about 10% by weight antioxidant. However, it has been found that where an excessively concentrated stock solution (e.g., about 20% or higher) is used, this can result in undesirable precipitation of solids in the formulation. Suitable concentrations of antioxidant in the stock solution are typically about 10% to about 18%, illustratively about 15%, by weight.

[0115] Sodium and potassium salts of sulfites, bisulfites, metabisulfites and thiosulfates are useful antioxidants according to the present embodiment; more particularly sodium and potassium metabisulfites.

[0116] To further minimize sulfoxide formation, a chelating agent such as EDTA or a salt thereof (e.g., disodium EDTA or calcium disodium EDTA) is optionally added, for example in an amount of about 0.002% to about 0.02% by weight of the drug-carrier system. EDTA can be added as an aqueous stock solution in the same manner as the antioxidant. The antioxidant and EDTA can, if desired, be added as components of the same stock solution. Chelating agents sequester metal ions that can promote oxidative degradation.

[0117] Surprisingly at the very low antioxidant concentrations contemplated herein (typically the molar ratio of poorly lipid-soluble antioxidant to ABT-263 according to the present embodiment is no greater than about 1:20), sulfoxide formation has been found to remain within acceptable limits, as illustrated in Example 12 herein.

[0118] Sulfoxide formation can be further minimized by selecting formulation ingredients having low peroxide value. Peroxide value is a well established property of pharmaceutical excipients and is generally expressed (as herein) in units corresponding to milliequivalents of peroxides per kilogram of excipient (meq/kg). Some excipients inherently have low peroxide value, but others, for example those having unsaturated fatty acid such as oleyl moieties and/or polyoxyethylene chains, can be sources of peroxides. In the case of polysorbate 80, for example, it is preferable to select a source of polysorbate 80 having a peroxide value not greater than about 5, for example not greater than about 2. Suitable sources include Crillet 4HP™ and Super-Refined Tween 80™, both available from Croda.

[0119] The carrier is "substantially non-aqueous", i.e., having no water, or having an amount of water that is small enough to be, in practical terms, essentially non-deleterious

to performance or properties of the composition. Typically, the carrier comprises zero to less than about 5% by weight water. It will be understood that certain ingredients useful herein can bind small amounts of water on or within their molecules or supramolecular structures; such bound water if present does not affect the "substantially non-aqueous" character of the carrier as defined herein. Furthermore, as indicated above, use of a poorly lipid-soluble antioxidant requires that a small amount of water (not more than about 1% by weight of the drug-carrier system) be added; again, this does not affect the "substantially non-aqueous" character of the carrier as defined herein.

[0120] In some embodiments, the carrier comprises one or more glyceride materials. Suitable glyceride materials include, without limitation, medium to long chain mono-, di- and triglycerides. The term "medium chain" herein refers to hydrocarbyl chains individually having no less than about 6 and less than about 12 carbon atoms, including for example C₈ to C₁₀ chains. Thus glyceride materials comprising caprylyl and capryl chains, e.g., caprylic/capric mono-, di- and/or triglycerides, are examples of "medium chain" glyceride materials herein. The term "long chain" herein refers to hydrocarbyl chains individually having at least about 12, for example about 12 to about 18, carbon atoms, including for example lauryl, myristyl, cetyl, stearyl, oleyl, linoleyl and linolenyl chains. Medium to long chain hydrocarbyl groups in the glyceride materials can be saturated, mono- or polyunsaturated.

[0121] In one embodiment the carrier comprises a medium chain and/or a long chain triglyceride material. A suitable example of a medium chain triglyceride material is a caprylic/capric triglyceride product such as, for example, Captex 355 EPTM of Abitec Corp. and products substantially equivalent thereto. Suitable examples of long chain triglycerides include any pharmaceutically acceptable vegetable oil, for example canola, coconut, corn, cottonseed, flaxseed, olive, palm, peanut, safflower, sesame, soy and sunflower oils, and mixtures of such oils. Oils of animal, particularly marine animal, origin can also be used, including for example fish oil.

[0122] A carrier system that has been found particularly useful in solubilizing both (a) a therapeutically effective amount of a compound of Formula I and (b) an antioxidant effective amount of a heavier-chalcogen antioxidant, comprises two essential components: a phospholipid, and a pharmaceutically acceptable solubilizing agent for the phospholipid. It will be understood that reference in the singular to a (or the) phospholipid, solubilizing agent or other formulation ingredient herein includes the plural; thus combinations, for example mixtures, of more than one phospholipid, or more than one solubilizing agent, are

expressly contemplated herein. The solubilizing agent, or the combination of solubilizing agent and phospholipid, also solubilizes the drug and the antioxidant, although other carrier ingredients, such as a surfactant or an alcohol such as ethanol, optionally present in the carrier can in some circumstances provide enhanced solubilization of the drug and antioxidant.

[0123] Any pharmaceutically acceptable phospholipid or mixture of phospholipids can be used. In general such phospholipids are phosphoric acid esters that yield on hydrolysis phosphoric acid, fatty acid(s), an alcohol and a nitrogenous base. Pharmaceutically acceptable phospholipids can include without limitation phosphatidylcholines, phosphatidylserines and phosphatidylethanolamines. In one embodiment the composition comprises phosphatidylcholine, derived for example from natural lecithin. Any source of lecithin can be used, including animal sources such as egg yolk, but plant sources are generally preferred. Soy is a particularly rich source of lecithin that can provide phosphatidylcholine for use in the present invention.

[0124] Illustratively, a suitable amount of phospholipid is about 15% to about 75%, for example about 30% to about 60%, by weight of the carrier, although greater and lesser amounts can be useful in particular situations.

[0125] Ingredients useful as components of the solubilizing agent are not particularly limited and will depend to some extent on the particular drug and antioxidant and the desired concentration of each and of phospholipid. In one embodiment, the solubilizing agent comprises one or more glycols, one or more glycolides and/or one or more glyceride materials.

[0126] Glycols are generally suitable only for non-encapsulated formulations or where a soft capsule shell is to be used, and tend to be incompatible with hard shells such as hard gelatin shells. Suitable glycols include propylene glycol and polyethylene glycols (PEGs) having molecular weight of about 200 to about 1,000 g/mol, e.g., PEG-400, which has an average molecular weight of about 400 g/mol. Such glycols can provide relatively high solubility of the drug; however the potential for oxidative degradation of the drug can be increased when in solution in a carrier comprising such glycols, for example because of the tendency of glycols to produce superoxides, peroxides and/or free hydroxyl radicals. The higher the glycol content of the carrier, the greater may be the tendency for degradation of a chemically unstable drug. In one embodiment, therefore, one or more glycols are present in a total glycol amount of at least about 1% but less than about 50%, for example less than about 30%, less than about 20%, less than about 15% or less than

about 10% by weight of the carrier. In another embodiment, the carrier comprises substantially no glycol.

[0127] Glycolides are glycols such as propylene glycol or PEG esterified with one or more organic acids, for example medium- to long-chain fatty acids. Suitable examples include propylene glycol monocaprylate, propylene glycol monolaurate and propylene glycol dilaurate products such as, for example, Capmul PG-8™, Capmul PG-12™ and Capmul PG-2L™ respectively of Abitec Corp. and products substantially equivalent thereto.

[0128] Suitable glyceride materials for use together with a phospholipid include, without limitation, those mentioned above. Where one or more glyceride materials are present as a major component of the solubilizing agent, a suitable total amount of glycerides is an amount effective to solubilize the phospholipid and, in combination with other components of the carrier, effective to maintain the drug and antioxidant in solution. For example, glyceride materials such as medium chain and/or long chain mono-, di- and triglycerides, more typically medium-chain mono-, di- and triglycerides, can be present in a total glyceride amount of about 5% to about 70%, for example about 15% to about 60% or about 25% to about 50%, by weight of the carrier, although greater and lesser amounts can be useful in particular situations. In one embodiment, the encapsulated liquid comprises about 7% to about 30%, for example about 10% to about 25%, by weight medium-chain triglycerides and about 7% to about 30%, for example about 10% to about 25%, by weight medium-chain mono- and diglycerides.

[0129] Additional solubilizing agents that are other than glycols, glycolides or glyceride materials can be included if desired. Such agents, for example N-substituted amide solvents such as dimethylformamide (DMF) and N,N-dimethylacetamide (DMA), can, in specific cases, assist in raising the limit of solubility of the drug in the carrier, thereby permitting increased drug loading. However, the carriers useful herein generally provide adequate solubility of small-molecule drugs of interest herein without such additional agents.

[0130] Even when a sufficient amount of a glycol, glycolide or glyceride material is present to solubilize the phospholipid, the resulting carrier solution and/or the drug-carrier system may be rather viscous and difficult or inconvenient to handle. In such cases it may be found desirable to include in the carrier a viscosity reducing agent in an amount effective to provide acceptably low viscosity. An example of such an agent is an alcohol, more particularly ethanol, which is preferably introduced in a form that is substantially

free of water, for example 99% ethanol, dehydrated alcohol USP or absolute ethanol. Excessively high concentrations of ethanol should, however, generally be avoided. This is particularly true where, for example, the drug-carrier system is to be administered in a gelatin capsule, because of the tendency of high ethanol concentrations to result in mechanical failure of the capsule. In general, suitable amounts of ethanol are 0% to about 25%, for example about 1% to about 20% or about 3% to about 15%, by weight of the carrier. Glycols such as propylene glycol or PEG and medium-chain mono- and diglycerides (for example caprylic/capric mono- and diglycerides) can also be helpful to lower viscosity; where the drug-carrier system is to be encapsulated in a hard capsule such as a hard gelatin capsule, medium-chain mono- and diglycerides are particularly useful in this regard.

[0131] Optionally, the carrier further comprises a pharmaceutically acceptable non-phospholipid surfactant. One of skill in the art will be able to select a suitable surfactant for use in a composition of the invention, based on information herein. Such a surfactant can serve various functions, including for example enhancing dispersion of the encapsulated liquid upon release from the capsule in the aqueous environment of the gastrointestinal tract. Thus in one embodiment the non-phospholipid surfactant is a dispersing and/or emulsifying agent that enhances dispersion and/or emulsification of the capsule contents in real or simulated gastrointestinal fluid. Illustratively, a surfactant such as a polysorbate (polyoxyethylene sorbitan ester), *e.g.*, polysorbate 80 (available for example as Tween 80™ from Uniqema), can be included in an amount of 0% to about 30%, for example about 7% to about 30% or about 10% to about 25%, by weight of the carrier. In some embodiments such a surfactant is included in an amount of 0% to about 5%, for example 0% to about 2% or 0% to about 1%, by weight of the carrier.

[0132] Conveniently, pre-blended products are available containing a suitable phospholipid + solubilizing agent combination for use in compositions of the present invention. Pre-blended phospholipid + solubilizing agent products can be advantageous in improving ease of preparation of the present compositions.

[0133] An illustrative example of a pre-blended phospholipid + solubilizing agent product is Phosal 50 PG™, available from Phospholipid GmbH, Germany, which comprises, by weight, not less than 50% phosphatidylcholine, not more than 6% lysophosphatidylcholine, about 35% propylene glycol, about 3% mono- and diglycerides from sunflower oil, about 2% soy fatty acids, about 2% ethanol, and about 0.2% ascorbyl palmitate.

[0134] Another illustrative example is Phosal 53 MCT™, also available from Phospholipid GmbH, which contains, by weight, not less than 53% phosphatidylcholine, not more than 6% lysophosphatidylcholine, about 29% medium chain triglycerides, 3–6% (typically about 5%) ethanol, about 3% mono- and diglycerides from sunflower oil, about 2% oleic acid, and about 0.2% ascorbyl palmitate (reference composition). A product having the above or substantially equivalent composition, whether sold under the Phosal 53 MCT™ brand or otherwise, is generically referred to herein as “phosphatidylcholine + medium chain triglycerides 53/29”. A product having “substantially equivalent composition” in the present context means having a composition sufficiently similar to the reference composition in its ingredient list and relative amounts of ingredients to exhibit no practical difference in properties with respect to utilization of the product herein.

[0135] Yet another illustrative example is Lipoid S75™, available from Lipoid GmbH, which contains, by weight, not less than 70% phosphatidylcholine in a solubilizing system. This can be further blended with medium-chain triglycerides, for example in a 30/70 weight/weight mixture, to provide a product (“Lipoid S75™ MCT”) containing, by weight, not less than 20% phosphatidylcholine, 2–4% phosphatidylethanolamine, not more than 1.5% lysophosphatidylcholine, and 67–73% medium-chain triglycerides.

[0136] Yet another illustrative example is Phosal 50 SA+™, available from Phospholipid GmbH, which contains, by weight, not less than 50% phosphatidylcholine and not more than 6% lysophosphatidylcholine in a solubilizing system comprising safflower oil and other ingredients.

[0137] The phosphatidylcholine component of each of these pre-blended products is derived from soy lecithin. Products of substantially equivalent composition may be obtainable from other suppliers.

[0138] A pre-blended product such as Phosal 50 PG™, Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT or Phosal 50 SA+™ can, in some embodiments, constitute substantially the entire carrier system (other than the antioxidant as provided herein). In other embodiments, additional ingredients are present, for example medium-chain mono- and/or diglycerides, ethanol (additional to any that may be present in the pre-blended product), a non-phospholipid surfactant such as polysorbate 80, polyethylene glycol and/or other ingredients. Such additional ingredients, if present, are typically included in only minor amounts. Illustratively, phosphatidylcholine + medium chain triglycerides 53/29 can be included in the carrier in an amount of about 50% to 100%, for example about 80% to 100%, by weight of the carrier.

[0139] Some pre-blended products, including Phosal 50 PG™ and Phosal 53 MCT™, contain a small amount of ascorbyl palmitate, an antioxidant which does not meet the definition of a heavier-chalcogen antioxidant herein. Presence of ascorbyl palmitate or other non-heavier-chalcogen antioxidant is generally not detrimental, but if desired a pre-blended product without such antioxidant can be used as the carrier herein.

[0140] In some embodiments of the invention, the drug-carrier system is dispersible in an aqueous phase to form a non-gelling, substantially non-transparent liquid dispersion. This property can readily be tested by one of skill in the art, for example by adding 1 part of the drug-carrier system to about 20 parts of water with agitation at ambient temperature and assessing gelling behavior and transparency of the resulting dispersion. Compositions having ingredients in relative amounts as indicated herein will generally be found to pass such a test, *i.e.*, to form a liquid dispersion that does not gel and is substantially non-transparent. In "non-gelling" embodiments, the composition does not contain a gel-promoting agent in a gel-promoting effective amount. If gelling behavior is desired, such an agent can be added. A "substantially non-transparent" dispersion is believed to be formed on mixing with an aqueous phase a composition of the invention having any substantial amount of the phospholipid component. However, for clarification it is emphasized that compositions of the invention themselves, being substantially non-aqueous, are generally clear and transparent. In this regard, it is noted that phospholipids tend to form bi- and multilamellar aggregates when placed in an aqueous environment, such aggregates generally being large enough to scatter transmitted light and thereby provide a non-transparent, *e.g.*, cloudy, dispersion. In the case of phosphatidylcholine + medium chain triglycerides 53/29, for example, dispersion in an aqueous environment typically forms not only multilamellar aggregates but also a coarse oil-in-water emulsion. Presence of multilamellar aggregates can often be confirmed by microscopic examination in presence of polarized light, such aggregates tending to exhibit birefringence, for example generating a characteristic "Maltsc cross" pattern.

[0141] Without being bound by theory, it is believed that behavior of the drug-carrier system of a composition of the invention upon mixing with an aqueous phase is indicative of how the composition interacts with gastrointestinal fluid following oral administration to a subject. Although formation of a gel can be useful for controlled-release topical delivery of a drug, it is believed that gelling would be detrimental to efficient gastrointestinal absorption. For this reason, embodiments of the invention described above, wherein the drug-carrier system does not gel when mixed with an aqueous phase,

are generally preferred. It is further believed, again without being bound by theory, that formation of bi- and multilamellar aggregates in the gastrointestinal fluid, as evidenced by non-transparency of the dispersion formed upon mixing the drug-carrier system with an aqueous phase, can be an important factor in providing the relatively high bioavailability of certain compositions of the invention when administered orally.

[0142] Illustratively where the drug is ABT-263, the carrier ingredients and amounts thereof are selected to provide solubility of the drug in the carrier of at least about 10 mg/ml, for example at least about 20 mg/ml, at about 25°C.

[0143] Optionally, a composition of the present invention further comprises a chelating agent. In some circumstances, a chelating agent such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA or edetate), carvedilol, citric acid and salts thereof, choline citrate, tartaric acid and salts thereof and the like can further improve storage stability of the formulation. It is believed, without being bound by theory, that a chelating agent can enhance antioxidant effectiveness by sequestering metal ions that catalyze or otherwise promote oxidative degradation of the drug compound.

[0144] In one embodiment, EDTA or a salt thereof (e.g., disodium EDTA or calcium disodium EDTA) is optionally added, for example in an amount of about 0.002% to about 0.02% by weight of the drug-carrier system. EDTA can be added as an aqueous stock solution in the same manner as a poorly lipid-soluble antioxidant. The antioxidant and EDTA can, if desired, be added as components of the same stock solution.

[0145] Surprisingly at the very low concentrations of poorly lipid-soluble antioxidant such as sodium metabisulfite contemplated herein (typically the molar ratio of such antioxidant to ABT-263 according to the present embodiment is no greater than about 1:20), sulfoxide formation has been found to remain within acceptable limits, as illustrated in Example 12 herein.

[0146] Illustratively, a drug-carrier system according to the present embodiment comprises:

- about 5% to about 20% by weight ABT-263 free base,
- about 15% to about 60% by weight phosphatidylcholine,
- about 7% to about 30% by weight of medium-chain triglycerides,
- about 7% to about 30% by weight of medium-chain mono- and diglycerides,
- about 7% to about 30% polysorbate 80 surfactant,
- about 0.02% to about 0.2% by weight sodium or potassium metabisulfite,

about 0.003% to about 0.01% EDTA or salt thereof, and
about 0.2% to about 0.8% water.

[0147] Other excipients can optionally be present in the formulation, so long as they do not adversely affect the storage stability, safety or therapeutic efficacy of the formulation to an unacceptable degree. However, in a more particular embodiment, the drug-carrier system consists essentially of the ingredients listed immediately above.

[0148] For an encapsulated formulation, the capsule shell can be of any pharmaceutically acceptable material, including hard or soft gelatin. A capsule shell size is selected appropriate to the amount of liquid to be encapsulated. For example, a size 0 capsule shell can be used to encapsulate up to about 600 mg of liquid and a size 00 capsule shell up to about 900 mg of liquid.

[0149] A prototype capsule of the present invention comprises a size 0 hard gelatin capsule shell having encapsulated therewithin a liquid solution that comprises:

about 50 mg ABT-263 free base,
about 150 mg phosphatidylcholine,
about 75 mg medium-chain triglycerides,
about 90 mg medium-chain mono- and diglycerides,
about 90 mg polysorbate 80 surfactant,
about 0.25 mg sodium or potassium metabisulfite,
about 0.025 mg EDTA or salt thereof, and
about 2.5 mg water.

[0150] The term "about" in the immediately preceding description of a prototype capsule will be understood to mean that the amounts shown can vary within usual manufacturing tolerances accepted in the pharmaceutical industry.

[0151] A drug-carrier system of the invention is typically liquid, but can optionally comprise a solid or semi-solid substrate having the drug solution adsorbed therein or thereon. Examples of such substrates include particulate diluents such as lactose, starches, silicon dioxide, *etc.*, and polymers such as polyacrylates, high molecular weight PEGs, or cellulose derivatives, *e.g.*, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Where a solid solution is desired, a high melting point ingredient such as a wax can be included. A solid drug-carrier system can optionally be encapsulated or, if desired, delivered in tablet form. The drug-carrier system can, in some embodiments, be adsorbed on, or impregnated into, a drug delivery device.

[0152] In certain embodiments, the formulation ingredients and amounts thereof are selected to provide enhanced bioabsorption by comparison with a standard solution of the drug, e.g., a solution in a carrier consisting of 10% DMSO in PEG-400, when administered orally. Such enhanced bioabsorption can be evidenced, for example, by a pharmacokinetic (PK) profile having one or more of a higher C_{max} or an increased bioavailability as measured by AUC, for example AUC_{0-24} or $AUC_{0-\infty}$. Illustratively, bioavailability can be expressed as a percentage, for example using the parameter F, which computes AUC for oral delivery of a test composition as a percentage of AUC for intravenous (i.v.) delivery of the drug in a suitable solvent, taking into account any difference between oral and i.v. doses.

[0153] Bioavailability can be determined by PK studies in humans or in any suitable model species. For present purposes, a dog model is generally suitable. In various illustrative embodiments, where the drug is ABT-263, compositions of the invention exhibit oral bioavailability of at least about 30%, at least about 35% or at least about 40%, up to or exceeding about 50%, in a dog model, when administered as a single dose of about 2.5 to about 10 mg/kg to fasting or non-fasting animals.

[0154] The present invention is not limited by the process used to prepare a composition as embraced or described herein. Any suitable process of pharmacy can be used. Illustratively, compositions of the invention can be prepared by a process comprising simple mixing of the recited ingredients, wherein order of addition is not critical, to form a drug-carrier system. It is noted, however, that if a phospholipid component is used in its solid state, for example in the form of soy lecithin, it will generally be desirable to first solubilize the phospholipid with the solubilizing agent component or part thereof. Thereafter other ingredients of the carrier, if any, the drug and the antioxidant can be added by simple mixing, with agitation as appropriate. As mentioned above, use of a pre-blended product comprising phospholipid and solubilizing agent can simplify preparation of the composition. Optionally, the drug-carrier system can be used as a premix for capsule filling. The term "filling" used in relation to a capsule herein means placement of a desired amount of a composition in a capsule shell, and should not be taken to mean that all space in the capsule is necessarily occupied by the composition.

[0155] Where the drug-carrier system comprises a poorly lipid-soluble sulfur-containing antioxidant such as sodium or potassium metabisulfite, the process should be adjusted. An illustrative process for preparing such a drug-carrier system comprises the

following steps.

[0156] An API that consists essentially of ABT-263 free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof (e.g., ABT-263 *bis*-HCl) is dissolved in a medium comprising the phospholipid and at least a portion of the solubilizing agent to provide a lipid solution of ABT-263. As noted above, a pre-blended product comprising the phospholipid and solubilizing agent can be used as the medium for dissolution of the API.

[0157] Where ABT-263 is to be formulated in its free base form, any solid-state form of ABT-263 free base can serve as the API. However, it will generally be found preferable to use a crystalline form of ABT-263 free base as API, for example a solvated or non-solvated crystalline form. In a particular embodiment of the present method, a non-solvated crystalline form such as Form I or Form II crystalline ABT-263 as described herein is used as API.

[0158] A non-phospholipid surfactant and, optionally, the balance of the solubilizing agent, is admixed with the solubilizing agent (prior to or simultaneously with dissolution of the API) or with the lipid solution (after dissolution of the API). As noted above, the non-phospholipid surfactant is illustratively a polysorbate such as polysorbate 80. The balance of the solubilizing agent can be the same material as the portion of solubilizing agent used together with the phospholipid to dissolve the ABT-263; alternatively it can be a different material. For example, the portion of solubilizing agent used together with the phospholipid for dissolution of the ABT-263 can comprise one or more medium-chain triglycerides, and the balance of solubilizing agent admixed in the present step can comprise one or more medium-chain mono- and/or diglycerides, for example a caprylic/capric mono- and diglyceride product such as Imwitor 742™.

[0159] Separately, a poorly lipid-soluble sulfur-containing antioxidant is dissolved in water to prepare an aqueous stock solution. Stock solutions at about 10% to about 18% by weight concentration will generally be found suitable, as explained above.

[0160] The aqueous stock solution is then admixed with the lipid solution, typically after addition of the non-phospholipid surfactant, to provide a liquid solution for encapsulation.

[0161] Optionally, the resulting liquid solution is encapsulated in a capsule shell by any known encapsulation process.

[0162] Compositions embraced herein, including compositions described generally or with specificity herein, are useful for orally delivering a drug that is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite

thereof to a subject. Accordingly, a method of the invention for delivering such a drug to a subject comprises orally administering a composition as described above.

[0163] The subject can be human or non-human (e.g., a farm, zoo, work or companion animal, or a laboratory animal used as a model) but in an important embodiment the subject is a human patient in need of the drug, for example to treat a disease characterized by apoptotic dysfunction and/or overexpression of an anti-apoptotic Bcl-2 family protein. A human subject can be male or female and of any age. The patient is typically an adult, but a method of the invention can be useful to treat a childhood cancer such as leukemia, for example acute lymphocytic leukemia, in a pediatric patient.

[0164] The composition is normally administered in an amount providing a therapeutically effective daily dose of the drug. The term "daily dose" herein means the amount of drug administered per day, regardless of the frequency of administration. For example, if the subject receives a unit dose of 150 mg twice daily, the daily dose is 300 mg. Use of the term "daily dose" will be understood not to imply that the specified dosage amount is necessarily administered once daily. However, in a particular embodiment the dosing frequency is once daily (q.d.), and the daily dose and unit dose are in this embodiment the same thing.

[0165] What constitutes a therapeutically effective dose depends on the particular compound, the subject (including species and body weight of the subject), the disease (e.g., the particular type of cancer) to be treated, the stage and/or severity of the disease, the individual subject's tolerance of the compound, whether the compound is administered in monotherapy or in combination with one or more other drugs, e.g., other chemotherapeutics for treatment of cancer, and other factors. Thus the daily dose can vary within wide margins, for example from about 10 to about 1,000 mg. Greater or lesser daily doses can be appropriate in specific situations. It will be understood that recitation herein of a "therapeutically effective" dose herein does not necessarily require that the drug be therapeutically effective if only a single such dose is administered; typically therapeutic efficacy depends on the composition being administered repeatedly according to a regimen involving appropriate frequency and duration of administration. It is strongly preferred that, while the daily dose selected is sufficient to provide benefit in terms of treating the cancer, it should not be sufficient to provoke an adverse side-effect to an unacceptable or intolerable degree. A suitable therapeutically effective dose can be selected by the physician of ordinary skill without undue experimentation based on the disclosure herein and on art cited herein, taking into account factors such as those

mentioned above. The physician may, for example, start a cancer patient on a course of therapy with a relatively low daily dose and titrate the dose upwards over a period of days or weeks, to reduce risk of adverse side-effects.

[0166] Illustratively, suitable doses of ABT-263 are generally about 25 to about 1,000 mg/day, more typically about 50 to about 500 mg/day or about 200 to about 400 mg/day, for example about 50, about 100, about 150, about 200, about 250, about 300, about 350, about 400, about 450 or about 500 mg/day, administered at an average dosage interval of about 3 hours to about 7 days, for example about 8 hours to about 3 days, or about 12 hours to about 2 days. In most cases a once-daily (q.d.) administration regimen is suitable.

[0167] An "average dosage interval" herein is defined as a span of time, for example one day or one week, divided by the number of unit doses administered over that span of time. For example, where a drug is administered three times a day, around 8 am, around noon and around 6 pm, the average dosage interval is 8 hours (a 24-hour time span divided by 3). If the drug is formulated as a discrete dosage form such as a tablet or capsule, a plurality (e.g., 2 to about 10) of dosage forms administered at one time is considered a unit dose for the purpose of defining the average dosage interval.

[0168] Where the drug compound is ABT-263, for example in the form of ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl, a daily dosage amount and dosage interval can, in some embodiments, be selected to maintain a plasma concentration of ABT-263 in a range of about 0.5 to about 10 µg/ml. Thus, during a course of ABT-263 therapy according to such embodiments, the steady-state peak plasma concentration (C_{max}) should in general not exceed about 10 µg/ml, and the steady-state trough plasma concentration (C_{min}) should in general not fall below about 0.5 µg/ml. It will further be found desirable to select, within the ranges provided above, a daily dosage amount and average dosage interval effective to provide a C_{max}/C_{min} ratio not greater than about 5, for example not greater than about 3, at steady-state. It will be understood that longer dosage intervals will tend to result in greater C_{max}/C_{min} ratios. Illustratively, at steady-state, an ABT-263 C_{max} of about 3 to about 8 µg/ml and C_{min} of about 1 to about 5 µg/ml can be targeted by the present method. Steady-state values of C_{max} and C_{min} can be established in a human PK study, for example conducted according to standard protocols including but not limited to those acceptable to a regulatory agency such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

[0169] Where the composition is in the form of an unencapsulated liquid, the composition can be swallowed neat, but administration is generally more convenient and pleasant if the composition is first diluted in a suitable imbibable liquid. Suitable liquid

diluents include without limitation any aqueous beverage such as water, milk, fruit juice (e.g., apple juice, grape juice, orange juice, *etc.*), carbonated drink, enteral nutrition formula, energy drink, tea or coffee. Where a liquid diluent is to be used, the composition should be mixed with the diluent using sufficient agitation (e.g., by shaking and/or stirring) to thoroughly disperse the composition in the diluent, and administered immediately thereafter, so that the composition does not separate from the diluent before swallowing. If desired the diluent can be in the form of a part-frozen slurry such as a slush or smoothie. Any convenient rate of dilution can be employed, for example about 1 to about 100, or about 5 to about 50, parts by volume of the composition per part by volume of the diluent.

[0170] Where the composition is in the form of a capsule, one to a small plurality of capsules can be swallowed whole, typically with the aid of water or other imbibable liquid to help the swallowing process. Suitable capsule shell materials include, without limitation, gelatin (in the form of hard gelatin capsules or soft elastic gelatin capsules), starch, carrageenan and HPMC. Where the drug-carrier system is liquid, soft elastic gelatin capsules are generally preferred.

[0171] For administering ABT-263 according to the present method, the drug is illustratively present in the pharmaceutical composition in the form of ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl. Any ABT-263 composition of the present invention, as defined more fully above, can be used.

[0172] As compositions of the present invention typically exhibit only a minor food effect, administration according to the present embodiment can be with or without food, *i.e.*, in a non-fasting or fasting condition. It is generally preferred to administer the present compositions to a non-fasting patient.

[0173] Compositions of the invention are suitable for use in monotherapy or in combination therapy, for example with other chemotherapeutics or with ionizing radiation. A particular advantage of the present invention is that it permits once-daily oral administration, a regimen which is convenient for the patient who is undergoing treatment with other orally administered drugs on a once-daily regimen. Oral administration is easily accomplished by the patient him/herself or by a caregiver in the patient's home; it is also a convenient route of administration for patients in a hospital or residential care setting.

[0174] Combination therapies illustratively include administration of a composition of the present invention, for example such a composition comprising ABT-263,

concomitantly with one or more of bortezomid, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, dexamethasone, docetaxel, doxorubicin, etoposide, fludarabine, hydroxydoxorubicin, irinotecan, paclitaxel, rapamycin, rituximab, vincristine and the like, for example with a polytherapy such as CHOP (cyclophosphamide + hydroxydoxorubicin + vincristine + prednisone), RCVP (rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone), R-CHOP (rituximab + CHOP) or DA-EPOCH-R (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab).

[0175] A composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, can be administered in combination therapy with one or more therapeutic agents that include, but are not limited to, angiogenesis inhibitors, antiproliferative agents, other apoptosis promoters (for example, Bcl-xL, Bcl-w and Bfl-1 inhibitors), activators of a death receptor pathway, BiTE (bi-specific T-cell engager) antibodies, dual variable domain binding proteins (DVDs), inhibitors of apoptosis proteins (IAPs), microRNAs, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase inhibitors, multivalent binding proteins, poly-ADP (adenosine diphosphate)-ribose polymerase (PARP) inhibitors, small inhibitory ribonucleic acids (siRNAs), kinase inhibitors, receptor tyrosine kinase inhibitors, aurora kinase inhibitors, polo-like kinase inhibitors, bcr-abl kinase inhibitors, growth factor inhibitors, COX-2 inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antimetabolic agents, alkylating agents, antimetabolites, intercalating antibiotics, platinum-containing chemotherapeutic agents, growth factor inhibitors, ionizing radiation, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biologic response modifiers, immunologicals, antibodies, hormonal therapies, retinoids, deltoids, plant alkaloids, proteasome inhibitors, HSP-90 inhibitors, histone deacetylase (HDAC) inhibitors, purine analogs, pyrimidine analogs, MEK inhibitors, CDK inhibitors, ErbB2 receptor inhibitors, mTOR inhibitors as well as other antitumor agents.

[0176] Angiogenesis inhibitors include, but are not limited to, EGFR inhibitors, PDGFR inhibitors, VEGFR inhibitors, TIE2 inhibitors, IGF1R inhibitors, matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) inhibitors, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) inhibitors and thrombospondin analogs.

[0177] Examples of EGFR inhibitors include, but are not limited to, gefitinib, erlotinib, cetuximab, EMD-7200, ABX-EGF, HR3, IgA antibodies, TP-38 (IVAX), EGFR fusion protein, EGF-vaccine, anti-EGFR immunoliposomes and lapatinib.

[0178] Examples of PDGFR inhibitors include, but are not limited to, CP-673451 and CP-868596.

- [0179] Examples of VEGFR inhibitors include, but are not limited to, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, CP-547632, axitinib, vandetanib, AEE788, AZD-2171, VEGF trap, vatalanib, pegaptanib, IM862, pazopanib, ABT-869 and angiozyme.
- [0180] Bcl-2 family protein inhibitors other than ABT-263 or compounds of Formula I herein include, but are not limited to, AT-101 ((-)-gossypol), Genasense™ Bcl-2-targeting antisense oligonucleotide (G3139 or oblimersen), IPI-194, IPI-565, ABT-737, GX-070 (obatoclax) and the like.
- [0181] Activators of a death receptor pathway include, but are not limited to, TRAIL, antibodies or other agents that target death receptors (e.g., DR4 and DR5) such as apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 and trastuzumab.
- [0182] Examples of thrombospondin analogs include, but are not limited to, TSP-1, ABT-510, ABT-567 and ABT-898.
- [0183] Examples of aurora kinase inhibitors include, but are not limited to, VX-680, AZD-1152 and MLN-8054.
- [0184] An example of a polo-like kinase inhibitor includes, but is not limited to, BI-2536.
- [0185] Examples of bcr-abl kinase inhibitors include, but are not limited to, imatinib and dasatinib.
- [0186] Examples of platinum-containing agents include, but are not limited to, cisplatin, carboplatin, eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin and satraplatin.
- [0187] Examples of mTOR inhibitors include, but are not limited to, CCI-779, rapamycin, temsirolimus, everolimus, RAD001 and AP-23573.
- [0188] Examples of HSP-90 inhibitors include, but are not limited to, geldanamycin, radicicol, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, efungumab, CNF-2024, PU3, PU24FCI, VER-49009, IPI-504, SNX-2112 and STA-9090.
- [0189] Examples of HDAC inhibitors include, but are not limited to, suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA), MS-275, valproic acid, TSA, LAQ-824, trapoxin and depsipeptide.
- [0190] Examples of MEK inhibitors include, but are not limited to, PD-325901, ARRY-142886, ARRY-438162 and PD-98059.
- [0191] Examples of CDK inhibitors include, but are not limited to, flavopyridol, MCS-5A, CVT-2584, seliciclib ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199,

BMS-387032, PD-332991 and AZD-5438.

[0192] Examples of COX-2 inhibitors include, but are not limited to, celecoxib, parecoxib, deracoxib, ABT-963, etoricoxib, lumiracoxib, BMS-347070, RS 57067, NS-398, valdecoxib, rofecoxib, SD-8381, 4-methyl-2-(3,4-dimethylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrrole, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3 and SC-58125.

[0193] Examples of NSAIDs include, but are not limited to, salsalate, diflunisal, ibuprofen, ketoprofen, nabumetone, piroxicam, naproxen, diclofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, etodolac, ketorolac and oxaprozin.

[0194] Examples of ErbB2 receptor inhibitors include, but are not limited to, CP-724714, canertinib, trastuzumab, pertuzumab, TAK-165, ionafamib, GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2, APC-8024, anti-HER/2neu bispecific antibody B7.her2IgG3 and HER2 trifunctional bispecific antibodies mAB AR-209 and mAB 2B-1.

[0195] Examples of alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide, chlorambucil, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, Cloretazine™ (laromustine), AMD-473, altretamine, AP-5280, apaziquone, brostallicin, bendamustine, carmustine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, KW-2170, mafosfamide, mitolactol, lomustine, treosulfan, dacarbazine and temozolomide.

[0196] Examples of antimetabolites include, but are not limited to, methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, tegafur, UFT, doxifluridine, carmofur, cytarabine, cytarabine ocfosfate, enocitabine, S-1, pemetrexed, gemcitabine, fludarabine, 5-azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, decitabine, eflornithine, ethenylcytidine, cytosine arabinoside, hydroxyurea, TS-1, melphalan, nelarabine, nolatrexed, disodium pemetrexed, pentostatin, poltrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexate, vidarabine, mycophenolic acid, ocfosfate, pentostatin, tiazofurin, ribavirin, EICAR, hydroxyurea and deferoxamine.

[0197] Examples of antibiotics include, but are not limited to, intercalating antibiotics, aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, adriamycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin (including liposomal doxorubicin), elsamitrucin, epirubicin, glarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, valrubicin, zinostatin and combinations thereof.

[0198] Examples of topoisomerase inhibiting agents include, but are not limited to, aclarubicin, amonafide, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-amino-camptothecin, amsacrine, dexrazoxane, diflomotecan, irinotecan HCl, edotecarin,

epirubicin, etoposide, exatecan, becatecarin, gimatecan, lurtotecan, orathecin, BN-80915, mitoxantrone, pirarubicin, pixantrone, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafluposide and topotecan.

[0199] Examples of antibodies include, but are not limited to, rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, CD40-specific antibodies and IGF1R-specific antibodies, chTNT-1/B, denosumab, edrecolomab, WX G250, zanolimumab, lintuzumab and ticilimumab.

[0200] Examples of hormonal therapies include, but are not limited to, sevelamer carbonate, rilostane, luteinizing hormone releasing hormone, modrastane, exemestane, leuprolide acetate, buserelin, cetrorelix, deslorelin, histrelin, anastrozole, fosreltin, goserelin, degarelix, doxercalciferol, fadrozole, formestane, tamoxifen, arzoxifene, bicalutamide, abarelix, triptorelin, finasteride, fulvestrant, toremifene, raloxifene, trilostane, lasofoxifene, letrozole, flutamide, megestrol, mifepristone, nilutamide, dexamethasone, prednisone and other glucocorticoids.

[0201] Examples of retinoids or deltoids include, but are not limited to, seocalcitol, lexacalcitol, fenretinide, aliretinoin, tretinoin, bexarotene and LGD-1550.

[0202] Examples of plant alkaloids include, but are not limited to, vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine.

[0203] Examples of proteasome inhibitors include, but are not limited to, bortezomib, MG-132, NPI-0052 and PR-171.

[0204] Examples of immunologicals include, but are not limited to, interferons and numerous other immune-enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a, interferon gamma-1b, interferon gamma-n1 and combinations thereof. Other agents include filgrastim, lentinan, sizofilan, BCG live, ubenimex, WF-10 (tetrachlorodecaoxide or TCDO), aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, daclizumab, denileukin, gemtuzumab ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, melanoma vaccine, molgramostim, sargaramostim, tasonermin, teceleukin, thymalasin, tositumomab, Virulizin™ immunotherapeutic of Lorus Pharmaceuticals, Z-100 (specific substance of Maruyama or SSM), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetan), epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, Provenge™ (sipuleucel-T), teceleukin, Therocys™ (Bacillus Calmette-Guerin), cytotoxic lymphocyte antigen 4 (CTLA4) antibodies and agents capable of blocking CTLA4 such as MDX-010.

[0205] Examples of biological response modifiers are agents that modify defense

mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include, but are not limited to, krestin, lentinan, sizofuran, picibanil, PF-3512676 and ubenimex.

[0206] Examples of pyrimidine analogs include, but are not limited to, 5-fluorouracil, floxuridine, doxifluridine, raltitrexed, cytarabine, cytosine arabinoside, fludarabine, triacetyluridine, troxacitabine and gemcitabine.

[0207] Examples of purine analogs include, but are not limited to, mercaptopurine and thioguanine.

[0208] Examples of antimitotic agents include, but are not limited to, N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide, paclitaxel, docetaxel, larotaxel, epothilone D, PNU-100940, batabulin, ixabepilone, patupilone, XRP-9881, vinflunine and ZK-EPO (synthetic epothilone).

[0209] Examples of radiotherapy include, but are not limited to, external beam radiotherapy (XBRT), teletherapy, brachytherapy, sealed-source radiotherapy and unsealed-source radiotherapy.

[0210] BiTE antibodies are bi-specific antibodies that direct T-cells to attack cancer cells by simultaneously binding the two cells. The T-cell then attacks the target cancer cell. Examples of BiTE antibodies include, but are not limited to, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) and the like. Without being limited by theory, one of the mechanisms by which T-cells elicit apoptosis of the target cancer cell is by exocytosis of cytolytic granule components, which include perforin and granzyme B. In this regard, Bcl-2 has been shown to attenuate the induction of apoptosis by both perforin and granzyme B. These data suggest that inhibition of Bcl-2 could enhance the cytotoxic effects elicited by T-cells when targeted to cancer cells (Sutton *et al.* (1997) J. Immunol. 158:5783-5790).

[0211] siRNAs are molecules having endogenous RNA bases or chemically modified nucleotides. The modifications do not abolish cellular activity, but rather impart increased stability and/or increased cellular potency. Examples of chemical modifications include phosphorothioate groups, 2'-deoxynucleotide, 2'-OCH₃-containing ribonucleotides, 2'-F-ribonucleotides, 2'-methoxyethyl ribonucleotides, combinations thereof and the like. The siRNA can have varying lengths (*e.g.*, 10-200 bps) and structures (*e.g.*, hairpins, single/double strands, bulges, nicks/gaps, mismatches) and are processed in cells to

provide active gene silencing. A double-stranded siRNA (dsRNA) can have the same number of nucleotides on each strand (blunt ends) or asymmetric ends (overhangs). The overhang of 1–2 nucleotides can be present on the sense and/or the antisense strand, as well as present on the 5'- and/ or the 3'-ends of a given strand. For example, siRNAs targeting Mcl-1 have been shown to enhance the activity of ABT-263 (Tse *et al.* (2008) Cancer Res. 68:3421–3428 and references therein).

[0212] Multivalent binding proteins are binding proteins comprising two or more antigen binding sites. Multivalent binding proteins are engineered to have the three or more antigen binding sites and are generally not naturally occurring antibodies. The term “multispecific binding protein” means a binding protein capable of binding two or more related or unrelated targets. Dual variable domain (DVD) binding proteins are tetravalent or multivalent binding proteins comprising two or more antigen binding sites. Such DVDs may be monospecific (*i.e.*, capable of binding one antigen) or multispecific (*i.e.*, capable of binding two or more antigens). DVD binding proteins comprising two heavy-chain DVD polypeptides and two light-chain DVD polypeptides are referred to as DVD Ig's. Each half of a DVD Ig comprises a heavy-chain DVD polypeptide, a light-chain DVD polypeptide, and two antigen binding sites. Each binding site comprises a heavy-chain variable domain and a light-chain variable domain with a total of 6 CDRs involved in antigen binding per antigen binding site.

[0213] PARP inhibitors include, but are not limited to, ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 and the like.

[0214] Additionally or alternatively, a composition of the present invention can be administered in combination therapy with one or more antitumor agents selected from ABT-100, N-acetylcolchicinol-O-phosphate, acitretin, AE-941, aglycon protopanaxadiol, arglabin, arsenic trioxide, AS04 adjuvant-adsorbed HPV vaccine, L-asparaginase, atamestane, atrasentan, AVE-8062, bosentan, canfosfamide, Canvaxin™, catumaxomab, CeaVac™, celmoleukin, combrestatin A4P, contusugene ladenovec, Cotara™, cyproterone, deoxycoformycin, dexrazoxane, N,N-diethyl-2-(4-(phenylmethyl)phenoxy)ethanamine, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid, docosahexaenoic acid/paclitaxel, discodermolide, efaproxiral, enzastaurin, epothilone B, ethynyluracil, exisulind, falimarev, Gastrimmune™, GMK vaccine, GVAX™, halofuginone, histamine, hydroxycarbamide, ibandronic acid, ibritumomab tiuxetan, IL-13-PE38, inalimarev, interleukin 4, KSB-311, lanreotide, lenalidomide, lonafarnib, lovastatin, 5,10-methylenetetrahydrofolate, mifamurtide, miltefosine, motexafin,

oblimersen, OncoVAX™, Osidem™, paclitaxel albumin-stabilized nanoparticle, paclitaxel poliglumex, pamidronate, panitumumab, peginterferon alfa, pegaspargase, phenoxodiol, poly(I)-poly(C12U), procarbazine, ranpirnase, rebimastat, recombinant quadrivalent HPV vaccine, squalamine, staurosporine, STn-KLH vaccine, T4 endonuclease V, tazarotene, 6,6',7,12-tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1 β -berbaman, thalidomide, TNFerade™, ¹³¹I-tositumomab, trabectedin, triazone, tumor necrosis factor, Ukrain™, vaccinia-MUC-1 vaccine, L-valine-L-boroproline, Vitaxin™, vitespen, zoledronic acid and zorubicin.

[0215] In one embodiment, a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, is administered in a therapeutically effective amount to a subject in need thereof to treat a disease during which is overexpressed one or more of antiapoptotic Bcl-2 protein, antiapoptotic Bcl-X_L protein and antiapoptotic Bcl-w protein.

[0216] In another embodiment, a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, is administered in a therapeutically effective amount to a subject in need thereof to treat a disease of abnormal cell growth and/or dysregulated apoptosis.

[0217] Examples of such diseases include, but are not limited to, cancer, mesothelioma, bladder cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, bone cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal and/or duodenal) cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, esophageal cancer, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, testicular cancer, hepatocellular (hepatic and/or biliary duct) cancer, primary or secondary central nervous system tumor, primary or secondary brain tumor, Hodgkin's disease, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphoma, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, multiple myeloma, oral cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer, cancer of the kidney and/or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system, primary central nervous system lymphoma, non Hodgkin's lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical

cancer, gall bladder cancer, cancer of the spleen, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma or a combination thereof.

[0218] In a more particular embodiment, a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, is administered in a therapeutically effective amount to a subject in need thereof to treat bladder cancer, brain cancer, breast cancer, bone marrow cancer, cervical cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, colorectal cancer, esophageal cancer, hepatocellular cancer, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, myelogenous leukemia, myeloma, oral cancer, ovarian cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer or spleen cancer.

[0219] According to any of these embodiments, the composition is administered in monotherapy or in combination therapy with one or more additional therapeutic agents.

[0220] For example, a method for treating mesothelioma, bladder cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, bone cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal and/or duodenal) cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, esophageal cancer, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, testicular cancer, hepatocellular (hepatic and/or biliary duct) cancer, primary or secondary central nervous system tumor, primary or secondary brain tumor, Hodgkin's disease, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphoma, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, multiple myeloma, oral cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer, cancer of the kidney and/or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system, primary central nervous system lymphoma, non Hodgkin's lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, cancer of the spleen, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma or a combination thereof in a subject comprises administering to the subject therapeutically effective amounts of (a) a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, and (b) one or more of etoposide, vincristine, CHOP, rituximab,

rapamycin, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R or bortezomib.

[0221] In particular embodiments, a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, is administered in a therapeutically effective amount to a subject in need thereof in monotherapy or in combination therapy with etoposide, vincristine, CHOP, rituximab, rapamycin, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R or bortezomib in a therapeutically effective amount, for treatment of a lymphoid malignancy such as B-cell lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma.

[0222] In other particular embodiments, a composition of the invention, for example such a composition comprising ABT-263, is administered in a therapeutically effective amount to a subject in need thereof in monotherapy or in combination therapy with etoposide, vincristine, CHOP, rituximab, rapamycin, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R or bortezomib in a therapeutically effective amount, for treatment of chronic lymphocytic leukemia or acute lymphocytic leukemia.

[0223] The present invention also provides a method for maintaining in bloodstream of a human cancer patient a therapeutically effective plasma concentration of ABT-263 and/or one or more metabolites thereof, comprising administering to the subject a pharmaceutical composition comprising a drug-carrier system that comprises ABT-263 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof, in solution in a substantially non-aqueous carrier that comprises a phospholipid component and a pharmaceutically acceptable solubilizing component, in a dosage amount equivalent to about 50 to about 500 mg ABT-263 per day, at an average dosage interval of about 3 hours to about 7 days.

[0224] What constitutes a therapeutically effective plasma concentration depends *inter alia* on the particular cancer present in the patient, the stage, severity and aggressiveness of the cancer, and the outcome sought (e.g., stabilization, reduction in tumor growth, tumor shrinkage, reduced risk of metastasis, etc.). It is strongly preferred that, while the plasma concentration is sufficient to provide benefit in terms of treating the cancer, it should not be sufficient to provoke an adverse side-effect to an unacceptable or intolerable degree.

[0225] For treatment of cancer in general and of a lymphoid malignancy such as non-Hodgkin's lymphoma in particular, the plasma concentration of ABT-263 should in most cases be maintained in a range of about 0.5 to about 10 $\mu\text{g/ml}$. Thus, during a course of ABT-263 therapy, the steady-state C_{max} should in general not exceed about 10 $\mu\text{g/ml}$, and the steady-state C_{min} should in general not fall below about 0.5 $\mu\text{g/ml}$. It will further be

found desirable to select, within the ranges provided above, a daily dosage amount and average dosage interval effective to provide a $C_{\max}/C_{\min}$ ratio not greater than about 5, for example not greater than about 3, at steady-state. It will be understood that longer dosage intervals will tend to result in greater $C_{\max}/C_{\min}$ ratios. Illustratively, at steady-state, an ABT-263 $C_{\max}$ of about 3 to about 8 $\mu\text{g/ml}$ and $C_{\min}$ of about 1 to about 5 $\mu\text{g/ml}$ can be targeted by the present method.

[0226] A daily dosage amount effective to maintain a therapeutically effective ABT-263 plasma level is, according to the present embodiment, about 50 to about 500 mg. In most cases a suitable daily dosage amount is about 200 to about 400 mg. Illustratively, the daily dosage amount can be for example about 50, about 100, about 150, about 200, about 250, about 300, about 350, about 400, about 450 or about 500 mg.

[0227] An average dosage interval effective to maintain a therapeutically effective ABT-263 plasma level is, according to the present embodiment, about 3 hours to about 7 days. In most cases a suitable average dosage interval is about 8 hours to about 3 days, or about 12 hours to about 2 days. A once-daily (q.d.) administration regimen is often suitable.

[0228] For the present embodiment, ABT-263 is illustratively present in the pharmaceutical composition in the form of ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl. Any ABT-263 composition of the present invention, as defined more fully above, can be used.

[0229] As in other embodiments, administration according to the present embodiment can be with or without food, *i.e.*, in a non-fasting or fasting condition. It is generally preferred to administer the present compositions to a non-fasting patient.

[0230] Further information of relevance to the present invention is available in a recently published article by Tse *et al.* (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 and supplementary data thereto available at Cancer Research Online (cancerres.aacrjournals.org/). This article and its supplementary data are incorporated in their entirety herein by reference.

EXAMPLES

[0231] The following examples are illustrative of the invention or of problems overcome by the invention, but are not to be construed as limiting. Characterization of a particular embodiment as unfavorable or not selected for preparation of a prototype formulation does not necessarily mean that such embodiment is totally inoperative or outside the scope of the invention. One of skill in the art, based on the full disclosure

herein, can prepare acceptable formulations even using ingredients shown herein to be suboptimal.

Example 1: Solubility of ABT-263 parent and *bis*-HCl salt in lipid solvents

[0232] Solubility of ABT-263 parent (free base, crystalline Form I) and ABT-263 *bis*-HCl salt was tested in a variety of lipid solvents and solvent mixtures in ambient conditions. Trademarked solvents in this study, unless identified hereinabove, are as follows (substantially equivalent products from other manufacturers can be substituted if available):

Miglyol 810™ of Sasol: caprylic/capric triglycerides;

Capmul MCM™ of Abitec: glyceryl caprylate/caprate;

Captex 300™ of Abitec: caprylic/capric triglycerides;

Labrafil M 2125 CS™ of Gattefossé: polyoxyethylene glyceryl linolate;

Tween 20™ of Uniqema: polysorbate 20;

Labrasol™ of Gattefossé: polyoxyethylene glyceryl caprylate/caprate;

Cremophor RH40™: polyoxyethylene (40) hydrogenated castor oil.

“PE-91” is Phosal 53 MCT™ + ethanol, 9:1 by volume. “LOT-343” is Labrafil M 1944 CS™ + oleic acid + Tween 80™, 30:40:30 by weight.

[0233] Solubility data are presented in Table 4. In some cases, indicated in Table 4 by an asterisk (*), solubility was initially high but precipitation occurred upon standing.

Table 4. Solubility (mg/g) of ABT-263 parent and *bis*-HCl salt in lipid solvents

Solvent	Parent (Form I)	<i>bis</i> -HCl salt
corn oil	< 86	< 104
sesame oil	< 75	< 80
castor oil	*	> 78.8
Miglyol 810™	< 76	< 84
Lipoid S75™ MCT	150–200	48.9
Phosal 53 MCT™	> 300	n.d.
oleic acid	> 514	< 498
Imwitor 742™	*	> 245
Capmul MCM™	*	> 321
Capmul PG-8™	*	< 43
Capmul PG-12™	*	< 39
Captex 300™	*	< 52
Labrafil M 1944 CS™	> 265	< 45
Labrafil M 2125 CS™	> 290	< 44
PEG-400	> 200	> 278
propylene glycol	*	> 337

Solvent	Parent (Form I)	bis-HCl salt
Tween 20™	> 256	> 176
Tween 80™	> 256	> 125
Labrasol™	> 242	> 292
Cremophor RH40™	> 226	n.d.
poloxamer 124	> 231	< 41
PE-91	> 250	89
LOT-343	> 479	n.d.

n.d. not determined

Example 2: Miscibility of ternary excipient systems with ABT-263 parent and bis-HCl salt
[0234] Ternary systems consisting of two solvents and a surfactant were evaluated for miscibility and drug solubility using 20% by weight ABT-263 free base or 10% by weight ABT-263 bis-HCl salt. Solvents evaluated included Labrafil M 1944 CS™, Imwitor 742™, oleic acid, Capmul PG-8™, Capmul PG-12™, Lauroglycol 90™ (propylene glycol monolaurate, available from Gattefossé) and Phosal 53 MCT™. Surfactants evaluated included Tween 80™, Cremophor RH40™, Gelucire 44/14™ (polyoxyethylene glyceryl laurate, available from Gattefossé) and Labrasol™. Data are presented in Table 5.

Table 5. Miscibility of ternary systems and solubility of ABT-263 parent and bis-HCl salt

Ternary system	% by weight	Miscibility of excipients	ABT-263 solubility	
			10% salt	20% free base
Labrafil M 1944 CS™	30:45:25	√	√	×
Imwitor 742™	40:35:25	√	√	×
Tween 80™	30:40:30	√	√	×
(LIT systems)	40:30:30	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™	30:45:25	√	√	√
oleic acid	40:35:25	√	√	√
Tween 80™	30:40:30	√	√	√
(LOT systems)	40:30:30	√	√	√
Capmul PG-8™	45:30:25	√	×	×
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	√	×	×
Tween 80™	40:30:30	√	×	×
(C8LT systems)	30:40:30	√	×	×

Ternary system	% by weight	Miscibility of excipients	ABT-263 solubility	
			10% salt	20% free base
Capmul PG-12™	45:30:25	√	√	√
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	√	√	√
Tween 80™	40:30:30	√	√	√
(C12LT systems)	30:40:30	√	√	√
Imwitor 742™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (ILC systems)	45:30:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	35:40:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:30:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	30:40:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	60:30:10	√	√	×
	50:40:10	√	√	×
	50:30:20	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™ oleic acid Cremophor RH40™ (LOC systems)	40:40:20	√	√	×
	30:45:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:35:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	30:40:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:30:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	30:60:10	√	√	√
	40:50:10	√	√	√
Capmul PG-8™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (C8LC systems)	30:50:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:40:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
	45:30:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	35:40:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:30:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	30:40:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	60:30:10	√	×	×
Capmul PG-12™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (C12LC systems)	50:40:10	√	×	×
	50:30:20	√	×	×
	40:40:20	√	×	×
	45:30:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	35:40:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:30:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	30:40:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
Lauroglycol 90™ Labrafil M 1944 CS™ Cremophor RH40™ (LLC systems)	45:30:25	√	√	√
	35:40:25	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:30:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
Imwitor 742™ Labrafil M 1944 CS™ Gelucire 44/14™ (ILG systems)	30:40:30	×	N/A (vehicle not miscible)	
	60:30:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
	50:40:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
	50:30:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
	40:40:20	×	N/A (vehicle not miscible)	

Ternary system	% by weight	Miscibility of excipients	ABT-263 solubility	
			10% salt	20% free base
oleic acid	60:30:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
(OLG systems)	40:40:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
Capmul PG-8™	60:30:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Gelucire 44/14	50:30:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
(C8LG systems)	40:40:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
Lauroglycol 90™	60:30:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	×	N/A (vehicle not miscible)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
(LLG systems)	40:40:20	×	N/A (vehicle not miscible)	
Imwitor 742™	60:30:10	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	×
Labrasol™	50:30:20	√	√	×
(ILL systems)	40:40:20	√	√	×
oleic acid	60:30:10	√	√	√
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	√
Labrasol™	50:30:20	√	√	√
(OLL systems)	40:40:20	√	√	√
Capmul PG-8	60:30:10	√	×	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	×	×
Labrasol™	50:30:20	√	×	×
(C8LL systems)	40:40:20	√	√	√
Lauroglycol 90™	60:30:10	√	√	×
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	×
Labrasol™	50:30:20	√	√	√
(LLL systems)	40:40:20	√	√	√

[0235] All ternary excipient systems tested containing 10–20% Gelucire 44/14™ exhibited immiscibility. Most systems tested containing greater than 20% Cremophor RH40™ also showed immiscibility. Only in certain systems where the excipients were miscible was ABT-263 in free base or *bis*-HCl salt form soluble at the concentrations tested.

[0236] Data for further ternary systems containing phosphatidylcholine-based excipients are presented in Example 8, Tables 10 and 11.

Example 3: Chemical stability of ABT-263 free base and *bis*-HCl salt in lipid solution

[0237] Preliminary stability studies were conducted to allow a side-by-side comparison between lipid solutions of ABT-263 in *bis*-HCl salt and free base form. ABT-263 was dissolved in two separate sets of lipid vehicles; Phosal 53 MCT™/ethanol (9:1 by

volume; "PE-91") and Labrafil M 1944 CSTM/oleic acid/Tween 80TM (30:40:30 by weight; "LOT-343"). No antioxidant was included, nor was headspace nitrogen purging performed. After aging of samples at 40°C (stress condition) for up to 3 weeks, analysis of total sulfoxides indicated that free base was significantly more stable than *bis*-HCl salt in the solutions tested (Table 6). Total degradant levels also showed a similar trend (data not shown). The increase in degradant level was accompanied by color change. The *bis*-HCl salt solutions upon aging showed pronounced color darkening whereas the free base solutions exhibited very little color change.

Table 6. Sulfoxide formation in lipid solutions of ABT-263 free base and *bis*-HCl salt

Time (weeks)	% w/w total sulfoxides			
	Solution A		Solution B	
	free base 25 mg/ml	<i>bis</i> -HCl salt 25 mg/ml	free base 100 mg/ml	<i>bis</i> -HCl salt 100 mg/ml
0	0.05	0.07	2.49	2.24
1	0.27	0.79	3.70	7.15
2	0.53	1.90	4.11	37.52
3	0.84	3.44	no data	no data

Example 4: Chemical stability of ABT-263 free base in various lipid solutions

[0238] The chemical stability of the ABT-263 free base in solution in various lipid excipients was assessed by conducting a two-week stress test at 40°C, without antioxidant or nitrogen purging. Results are presented in Table 7.

Table 7. Sulfoxide formation in lipid solutions of ABT-263 free base

Lipid solvent	Concentration (mg/g)	% w/w total sulfoxides*		
		Initial	1 week	2 weeks
Lipoid S75 TM MCT	100	0.21	0.33	0.51
Imwitor 742 TM	25**	0.25	0.20	0.14
Capmul PG-8 TM	25**	0.21	0.25	0.19
Tween 80 TM	100	0.20	0.59	0.84
Crillet 4HP TM	100	0.18	0.44	0.64
Plurol Oleique CC497 ^{TM***} / Lipoid S75 TM MCT 50:50 v/v	50**	0.31	2.41	6.26
Labrafil M 1944 CS TM	100	0.30	5.86	9.16
oleic acid (super-refined)	100	0.04	0.18	0.29
Phosal 53 MCT TM /ethanol 9:1 v/v	50	n.d.	0.14	0.18

* sulfoxide was analyzed as peak % relative to that of ABT-263

** lower concentration was used due to low drug solubility in the lipid vehicle

*** polyglyceryl oleate, available from Gattefossé

n.d. not detectable

[0239] The following can be summarized from the above study.

- Very little or only slight growth of sulfoxides was seen in phosphatidylcholine-based lipid excipients such as Phosal 53 MCT™ or Lipoid S75™ MCT.
- Very little or only slight growth of sulfoxides was seen in Imwitor 742™, Capmul PG-8™ and oleic acid (super-refined grade).
- Moderate sulfoxide growth was seen in Tween 80™. The degradation was slowed down when a purer grade of polysorbate 80 (Crillet 4HP™) was used.
- Labrafil M 1944 CS™ and Plurol Oleique CC497™ were both associated with significant degradation of the ABT-263. Both these excipients contain oleic acid in their structure, and the unsaturated nature of oleic acid is known to promote oxidative reaction. This may be the reason for the chemical instability of the drug in these excipients.

Example 5: Chemical stability of ABT-263 free base in ternary lipid solution systems

[0240] Although ABT-263 appeared to be stable in super-refined oleic acid during the two-week stressed test of Example 4, a subsequent test using multicomponent vehicles showed that drug solutions containing oleic acid led to color change upon standing. A comparative storage study was conducted at ambient temperature using solutions of ABT-263 in Imwitor 742™/oleic acid/Tween 80™ (30:40:30 by weight; "IOT-343") and Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (40:40:20 by weight; "IPT-442"). The IOT-343 vehicle itself was colorless, and adding ABT-263 free base at 10% by weight to the vehicle only made it very slightly yellow-hued, but the color of the resulting ABT-263 solution darkened significantly upon storage. This was in contrast to a solution of ABT-263 free base at 10% by weight in IPT-442 solution, which had a yellow colored vehicle to begin with, but only darkened slightly upon storage. HPLC analysis for the two drug solutions after storage at ambient conditions for 3 months confirmed that the color change correlated to degradation (total sulfoxide levels were 1.3% for the IOT-343 system and 0.5% for the IPT-442 system). Therefore, oleic acid was excluded from lipid excipients to be used for ABT-263 liquid-filled capsule formulation.

[0241] Further stress testing on ABT-263 free base lipid solutions using different ternary lipid combinations showed that Labrafil M 1944 CS™ was also associated with significant oxidative degradation of ABT-263. As shown by results from a three-week stress test presented in Table 8, formulations containing Labrafil M 1944 CS™ showed significant sulfoxide growth upon storage at 40°C without antioxidant or nitrogen purging. On the other hand, an Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (20:50:30 by weight;

“IPT-253”) solution of ABT-263 which had neither oleic acid nor Labrafil M 1944 CSTM showed much enhanced chemical stability compared to the other formulations tested, namely Labrafil M 1944 CSTM/oleic acid/Tween 80TM (30:40:30 by weight; “LOT-343”) and Labrafil M 1944 CSTM/Imwitor 742TM/Tween 80TM (40:30:30 by weight; “LIT-433”). Therefore, both Labrafil M 1944 CSTM as well as oleic acid was excluded from lipid excipients to be used for ABT-263 liquid-filled capsule formulation.

Table 8. Sulfoxide formation in ternary lipid solutions of ABT-263 free base

Ternary lipid solvent system	Concentration (mg/g)	% w/w total sulfoxides*			
		Initial	1 week	2 weeks	3 weeks
LOT-343	100	2.49	3.70	4.11	no data
LIT-433	100	0.21	3.20	5.13	no data
LIT-433	150	0.23	2.28	3.61	3.80
IPT-253	150	n.d.	0.26	0.47	0.56

* sulfoxide was analyzed as peak % relative to that of ABT-263

n.d. not detectable

Example 6: Antioxidant testing for ABT-263 free base in lipid solution systems

[0242] The effectiveness of different antioxidants in inhibiting oxidative degradation was evaluated in lipid solutions containing ABT-263 free base at 100 mg/g in two different lipid solution systems: (1) Lipoid S75TM MCT and (2) a ternary lipid system (LIT-433; see above). The latter was purposely chosen as a system promoting significant degradation in a short time, as an antioxidant screen. Sulfoxide formation during the two-week stress test at 40°C with nitrogen purging is shown in Table 9.

Table 9. Effect of antioxidants on sulfoxide formation in solutions of ABT-263 free base.

Antioxidant	Antioxidant concentration	% w/w total sulfoxides*					
		In Lipoid S75 TM MCT			In LIT-433		
		Initial	1 week	2 weeks	Initial	1 week	2 weeks
none		0.06	0.42	0.68	0.21	3.20	5.13
ascorbyl palmitate	100% molar**	n.d.	n.d.	n.d.	0.31	1.37	2.07
BHA	100% molar**	0.13	0.26	0.30	0.43	2.25	3.66
BHT	100% molar**	0.08	0.17	0.27	0.37	2.07	3.40
Na metabisulfite***	0.1% (w/w)	cloudy solution			0.18	1.95	3.07
Na thiosulfate***	0.1% (w/w)	cloudy solution			0.18	2.64	4.31
thioglycerol	100%	0.08	0.09	0.13	0.33	0.50	0.56

Antioxidant	Antioxidant concentration	% w/w total sulfoxides*					
		In Lipoid S75™ MCT			In LIT-433		
		Initial	1 week	2 weeks	Initial	1 week	2 weeks
	molar**						
α -tocopherols	145% molar**	0.20	0.27	0.50	0.41	3.99	9.23

n.d. not determined (ascorbyl palmitate could not be dissolved at 100% relative molar concentration in this solvent)

* sulfoxide was analyzed as peak % relative to that of ABT-263

** molar concentration relative to ABT-263

*** an aqueous stock solution of 15% w/v was prepared for antioxidant addition.

[0243] ABT-263 free base degraded to a much lesser extent in the Lipoid S75™ MCT vehicle than in the LIT-433 vehicle system. Thioglycerol provided effective inhibition of drug oxidation in both vehicle systems. In the LIT-433 vehicle system, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole (BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), sodium metabisulfite and sodium thiosulfate inhibited oxidative degradation to some extent at the concentrations tested, but α -tocopherols were ineffective. It is noted that the concentrations of sodium metabisulfite and sodium thiosulfate were very much lower than those providing molar equivalence to ABT-263. Even at the low concentrations used, the addition of water with these antioxidants led to cloudy solutions. The concentrations of ascorbyl palmitate, BHA and BHT were much higher than typically used for antioxidant purposes.

Example 7: BHA as an antioxidant for ABT-263 free base in ternary lipid solution systems

[0244] Due to its favorable lipophilic nature and wide use in lipid system as an antioxidant, the antioxidant effectiveness of BHA was tested, at a concentration more typical for BHA, in two additional ternary vehicle systems, IPT-253 and LIT-433, containing ABT-263 at 150 mg/g. Testing was done in stress conditions at 40°C without nitrogen purging. As shown in Table 10, in both systems, addition of 0.2% w/w BHA did not provide any inhibition of sulfoxide formation. It was concluded that free-radical-scavenger types of antioxidant such as BHA and BHT do not appear to be useful in protecting ABT-263 from oxidative degradation in lipid solutions.

Table 10. Effect of BHA on sulfoxide formation in solutions of ABT-263 free base

Ternary system	Antioxidant	% w/w total sulfoxides				
		Initial	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks
IPT-253	none	n.d.	0.26	0.47	0.56	0.67
	0.2% w/w BHA	0.06	0.29	0.49	0.58	0.68
LIT-433	none	0.23	2.28	3.61	3.86	4.19
	0.2% w/w BHA	0.24	2.22	3.54	3.80	4.19

n.d. not detectable

Example 8: Phospholipid solution systems for ABT-263 free base

[0245] Based on the above studies, the phosphatidylcholine-containing excipients Phosal 53 MCT™ and Lipoid S75™ MCT were concluded to provide good chemical stability and drug solubility for ABT-263 free base. However, these pre-blended excipients are not suitable for use alone as a vehicle for an ABT-263 liquid-filled capsule, due to either high viscosity (Phosal 53 MCT™) or insufficient drug solubility (Lipoid S75™ MCT). Polysorbate 80 could be used to enhance drug solubility in the vehicle. Excipients such as Capmul PG-8™ or Imwitor 742™ could be used to reduce viscosity of the lipid solution. Both were shown to be chemically compatible with ABT-263. Imwitor 742™ was preferred over Capmul PG-8™ based on previous experience in FDA approved drug products.

[0246] Consequently, in developing a prototype liquid-filled capsule, attention focused on excipients such as Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT, polysorbate 80 (the purer forms such as Crillet 4HP™ and super-refined Tween 80™ being preferred) and Imwitor 742™.

[0247] Two ternary lipid vehicle systems containing either Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/ Tween 80™ (abbreviated as "IPT") systems or Imwitor 742™/Lipoid S75™ MCT/Tween 80™ (abbreviated as "IST") systems at various excipient ratios were investigated in a screen for prototype capsule formulations. The level of Imwitor 742™ in the ternary blend was limited to no more than 40%, and the level of polysorbate 80 to no more than 20%. The three-digit suffix following "IPT" or "IST" refers to the respective percentages of the three excipient ingredients, in each case omitting the final zero.

[0248] Selection of prototype formulations was based on vehicle miscibility, ABT-263 free base solubility in the vehicle, viscosity of the resulting solution (judged by severity of stringing when released from a dropper) and self-dispersing property of the drug solution (at 10% by weight drug loading), as summarized in Tables 11 and 12 for IPT and IST systems respectively. Schematic phase diagrams for IPT and IST systems (Figs. 1 and 2)

further illustrate the selection process.

[0249] As can be seen from Tables 11 and 12 and the phase diagrams in Figs. 1 and 2, the IPT systems in general provided better vehicle miscibility, drug solubility and dispersibility than the corresponding IST systems. IPT-262 and IST-262 (later replaced by IST-172) were selected as prototype vehicle systems, based on the following rationales.

[0250] A phosphatidylcholine-based solvent (for example in the form of Phosal 53 MCT™ or Lipoid S75™ MCT) is needed to ensure both chemical stability (and bioavailability – see below) of the capsule formulation. The amount of such solvent is virtually unlimited due to the low toxicity and high tolerance of lecithin used in oral products.

[0251] Polysorbate 80 (especially grades of high purity) is needed to facilitate drug solubility in the vehicle and to enhance self-dispersibility of the lipid formulation. Based on a typical daily dose of ABT-263 (e.g., 200–250 mg) and a maximum daily dose of polysorbate 80 (418 mg), it is reasonable to limit the level of polysorbate 80 to no more than 20% in the vehicle for a prototype formulation with 10% drug loading. Higher levels of polysorbate 80 are also unfavorable due to chemical stability considerations.

[0252] In the IPT systems, Imwitor 742™ is needed to reduce the viscosity of the final drug solution to a level that allows for machine capsule filling. In the IST system, Imwitor 742™ is also needed to enhance the miscibility of the vehicle system, since Lipoid S75™ MCT and polysorbate 80 are not miscible at all ratios. However, the amount of Imwitor 742™ is limited to no more than 20% in both prototype systems.

[0253] It will be noted from Table 12 that the IST-172 system exhibits poor vehicle miscibility. However, it was found that upon addition of ABT-263 free base the miscibility of the entire system was acceptable; thus the IST-172 formulation became an acceptable prototype liquid for encapsulation.

Table 11. Formulation properties of IPT systems containing 10% ABT-263 free base

Vehicle	Vehicle miscibility	Drug solubility	Stringing*	Dispersibility (description)
IPT-190	√	√	++	Dispersed with vigorous shaking
IPT-280	√	√	++	Dispersed with vigorous shaking
IPT-370	√	√	++	Dispersed with gentle shaking
IPT-460	√	√	+	Dispersed with gentle shaking
IPT-091	√	√	+++	Dispersed with vigorous shaking
IPT-181	√	√	++	Dispersed with vigorous shaking
IPT-271	√	√	+	Dispersed with vigorous shaking
IPT-361	√	√	+	Dispersed with vigorous shaking

Vehicle	Vehicle miscibility	Drug solubility	Stringing*	Dispersibility (description)
IPT-451	√	√	–	Dispersed with gentle shaking
IPT-082	√	√	+++	Dispersed with vigorous shaking
IPT-172	√	√	++	Dispersed with gentle shaking
IPT-262	√	√	+	Dispersed with gentle shaking
IPT-352	√	√	+	Dispersed with gentle shaking
IPT-442	√	√	–	Dispersed with gentle shaking

√ vehicle miscible, or drug fully dissolved in vehicle

* stringing: +++ extreme; ++ significant; + slight; – none

Table 12. Formulation properties of IST systems containing 10% ABT-263 free base

Vehicle	Vehicle miscibility	Drug solubility	Stringing*	Dispersibility (description)
IST-190	√	√	–	Oil drops spread but did not disperse until shaken vigorously
IST-280	√	√	–	Oil drops spread but did not disperse until shaken vigorously
IST-370	√	×	n/a	n/a
IST-460	√	×	n/a	n/a
IST-091	×	√	n/a	n/a
IST-181	×	√	–	Dispersed with gentle shaking
IST-271	√	√	–	Dispersed with gentle shaking
IST-361	√	×	n/a	n/a
IST-451	√	×	n/a	n/a
IST-082	×	n/a	n/a	n/a
IST-172	×	√	++	Rapidly dispersed with gentle shaking
IST-262	√	√	+	Rapidly dispersed with gentle shaking
IST-352	√	√	+	Dispersed with gentle shaking
IST-442	√	×	n/a	n/a

√ vehicle miscible, or drug fully dissolved in vehicle

× vehicle immiscible or miscible but turbid, or residual solids present (due to undissolved drug or precipitation)

n/a solution not made due to immiscible vehicle, or dispersibility test not performed due to undissolved drug

* stringing: +++ extreme; ++ significant; + slight; – none

Example 9: Antioxidant selection for phospholipid-based solutions of ABT-263 free base

[0254] Based on initial antioxidant screening (see Example 6), accelerated stability studies were further conducted on the two prototype formulations using either sodium metabisulfite (NaMTBS) or thioglycerol as an antioxidant, together with 0.01% EDTA.

[0255] The solubility of neat NaMTBS in IPT-262 and IST-262 solutions containing 10% ABT-263 free base and 0.01% EDTA (as edetate calcium disodium) was assessed. After 5 days of rotary mixing under ambient temperature conditions, solids remained in all

solutions, at NaMTBS solid concentrations as low as 0.05% w/w (or approximately 2% molar concentration relative to ABT-263).

[0256] Due to poor lipid solubility of NaMTBS, an alternative way of introducing it to the lipid solution is by adding a concentrated aqueous stock solution of NaMTBS to the lipid solution. For example, a clear solution was obtained when a 50 mg/ml free base solution in Phosal 53 MCT™/ethanol 9:1 v/v was spiked with a 15% w/v NaMTBS solution up to a final NaMTBS concentration of 9.67 mg/ml (or 100% molar concentration relative to ABT-263). However, as the final concentration of NaMTBS was increased to 150% relative molar concentration or higher, using the 15% w/v stock solution, the lipid solution turned turbid. Using a stock solution at a concentration greater than 20% also results in solution turbidity, indicating that both excess amounts of water and NaMTBS can lead to a cloudy solution.

Example 10: Sulfoxide formation in phospholipid-based formulations containing antioxidant

[0257] Results from a two-week accelerated stability study (stress condition: 40°C, with nitrogen purging), as shown in Table 13, indicated that thioglycerol is not as effective as NaMTBS in inhibiting sulfoxide formation in both prototype formulations.

[0258] However, the study results also showed that water added with the NaMTBS can negatively impact chemical stability of the drug solution, and this has been shown to be the case regardless of the ABT-263 form (free base or *bis*-HCl salt) or the vehicle system used (see Table 14; two-week study at 40°C, with nitrogen purging). For this reason, a final concentration of 0.05% (w/w) NaMTBS was selected, and the concentration of MTBS stock solution should also be kept below about 15% w/v in order to avoid turbidity.

Table 13. Sulfoxide formation in ABT-263 prototype liquids for encapsulation

Vehicle	Antioxidant	% water added*	% w/w total sulfoxides		
			Initial	1 week	2 weeks
IST-172	none	0	0.06	0.34	0.54
IST-172	0.05% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.32	0.19	0.28	0.22
IST-172	0.55% Thioglycerol + 0.01% EDTA	0	0.22	0.27	0.55
IPT-262	none	0	0.14	0.41	0.55
IPT-262	0.05% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.32	0.43	0.31	0.23
IPT-262	0.55% Thioglycerol + 0.01% EDTA	0	0.11	0.26	0.42

* water as % of formulation contributed by 15% w/v NaMTBS stock solution

Table 14. Sulfoxide formation in ABT-263 lipid solutions: effects of NaMTBS and

water

Vehicle	ABT-263 form	ABT-263 concentration	Antioxidant	Water %	% w/w total sulfoxides
PE-91	free base (Form I)	50 mg/ml	none	0	0.47
PE-91	free base (Form I)	50 mg/ml	none	3.00	0.66
PE-91	bis-HCl salt	50 mg/ml	none	0	1.90
PE-91	bis-HCl salt	50 mg/ml	0.05% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.32	0.53
PE-91	bis-HCl salt	50 mg/ml	0.1% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.61	0.84
PE-91	bis-HCl salt	50 mg/ml	0.2% NaMTBS + 0.01% EDTA	1.17	0.97
IST-172	free base (Form I)	100 mg/g	none	0	0.54
IST-172	free base (Form I)	100 mg/g	0.05% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.32	0.22
IST-172	free base (Form I)	100 mg/g	0.1% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.61	0.22
IST-172	free base (Form I)	100 mg/g	0.2% NaMTBS + 0.01% EDTA	1.17	0.58
IPT-262	free base (Form I)	100 mg/g	none	0	0.55
IPT-262	free base (Form I)	100 mg/g	0.05% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.32	0.23
IPT-262	free base (Form I)	100 mg/g	0.1% NaMTBS + 0.01% EDTA	0.61	0.37
IPT-262	free base (Form I)	100 mg/g	0.2% NaMTBS + 0.01% EDTA	1.17	0.58

Example 11: *In vivo* pharmacokinetics of prototype liquid-filled capsules

[0259] Two 100 mg/g ABT-263 free base liquid-filled capsule prototype formulations were dosed in dogs (single-dose, non-fasting conditions) to evaluate their *in vivo* pharmacokinetics in comparison with 50 mg/ml oral solutions of ABT-263 free base and bis-HCl salt in Phosal 53 MCT™/ethanol 9:1 v/v with 0.01% EDTA.

[0260] Each formulation was evaluated in a group of six dogs at a dose of 50 mg/dog. Formulations A (IPT-262) and B (IST-262) were dosed in the same group of dogs in a sequential manner, and Formulations C and D were dosed in a separate group of dogs in a sequential manner. The dogs were fasted overnight prior to dosing, but food was provided 30 minutes prior to dosing. Plasma concentrations of parent drug were determined by HPLC-MS/MS at the completion of each study. Results are presented in Table 15.

[0261] The peak concentration (C_{max}) of formulation A in plasma was slightly lower than that of formulation B, but AUC of formulation A was higher than that of formulation B, apparently due to slower absorption. Formulation B showed a more consistent but shorter T_{max} of 2–3 hours after dosing. Liquid-filled capsule formulation A gave comparable plasma C_{max} , AUC and bioavailability (F%) to that of the oral solutions (Formulations C and D). Based on these results, the IPT-262 prototype (formulation A) was selected as a liquid-filled capsule formulation for human clinical studies.

Table 15. Dog pharmacokinetics of prototype liquid-filled capsules (A and B) versus comparative liquid formulations (C and D)

Formulation	C_{max} (μ g/ml)	T_{max} (h)	AUC (μ g.h/ml)	F%
A	9.8	4.7	98.6	41.9
B	11.0	2.5	76.8	31.8
C	11.3	6.0	107.8	42.5
D	11.9	4.5	94.1	37.7

Example 12: Storage stability of prototype formulations with and without NaMTBS

[0262] Preliminary physical and chemical stability results have been obtained on two laboratory-scale batches of a prototype ABT-263 liquid-filled capsule formulation. The only difference between the two batches is presence or absence of antioxidant (sodium metabisulfite). Composition of the two batches is shown in Table 16.

Table 16. Composition of prototype liquid for capsules used in stability study

Component	Batch 1 (with antioxidant)		Batch 2 (without antioxidant)	
	mg per capsule	% w/w	mg per capsule	% w/w
ABT-263 free base	50.0	10.0	50.0	10.0
sodium metabisulfite	0.25	0.05	—	—
edetate calcium disodium	0.025	0.005	0.025	0.005
water*	2.48	0.50	0.23	0.05
Phosal 53 MCT™	268.35	53.67	269.85	53.97
Mono- and dicaprylic/capric glycerides	89.45	17.89	89.95	17.99
polysorbate 80	89.45	17.89	89.95	17.99
Total	500.0	100.0	500.0	100.0

* includes water added with sodium metabisulfite and edetate calcium disodium only

[0263] The liquids having the composition shown in Table 16 were encapsulated in size 0 hard gelatin capsules and the capsules placed in blister packaging for a chemical stability study. Data after one month storage under various conditions are presented in Table 17. Water content shown in Table 17 is as determined by analysis, and is not

directly related to amount of water added with NaMTBS and edetate calcium disodium as in Table 16.

Table 17. Chemical stability results for prototype capsules with and without antioxidant

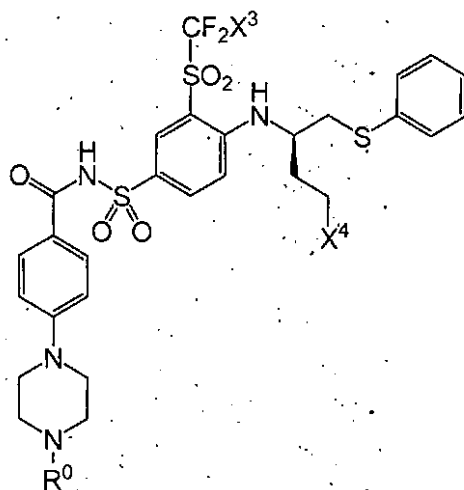
Batch	Storage conditions	Initial			1 month		
		total sulfoxides	total degradants	water content (%) [*]	total sulfoxides	total degradants	water content (%)
1 (with antioxidant)	5°C	n.d.	0.03%	2.7	n.d.	0.03%	3.1
	25°C 60% RH	n.d.	0.03%	2.7	n.d.	0.06%	3.6
	40°C 75% RH	n.d.	0.03%	2.7	n.d.	0.03%	4.8
2 (without antioxidant)	5°C	0.08%	0.14%	3.2	0.12%	0.17%	3.3
	25°C 60% RH	0.08%	0.14%	3.2	0.08%	0.11%	3.1
	40°C 75% RH	0.08%	0.14%	3.2	0.29%	0.42%	3.8

^{*} Initial water content of fill solution: 0.4% for batch 1; 0.2% for batch 2
n.d. not detectable

[0264] It can be seen from Table 17 that addition of the antioxidant sodium metabisulfite significantly inhibited formation of total sulfoxides, especially under stress storage conditions of 40°C and 75% RH.

WHAT IS CLAIMED IS:

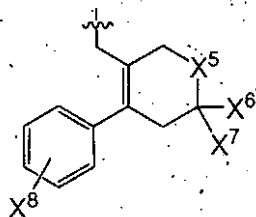
1. An orally deliverable pharmaceutical composition comprising (a) a compound of Formula I:



I

where X^3 is chloro or fluoro; and

- (1) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl or 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl; and R^0 is



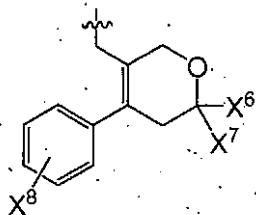
where

X^5 is CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ;

X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and

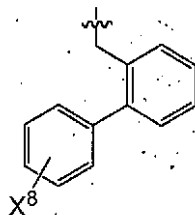
X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo; or

- (2) X^4 is azepan-1-yl, morpholin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ or 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-yl; and R^0 is



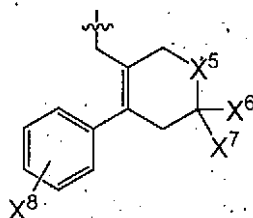
where X^6 , X^7 and X^8 are as above; or

- (3) X^4 is morpholin-4-yl or $N(CH_3)_2$; and R^0 is



where X^8 is as above;

- or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof; (b) a pharmaceutically acceptable heavier-chalcogen antioxidant; and (c) a substantially non-aqueous pharmaceutically acceptable lipid carrier; wherein said compound and the antioxidant are in solution in the lipid carrier.
2. The composition of Claim 1, wherein, in the compound of Formula I, X^3 is fluoro.
 3. The composition of Claim 1 or Claim 2, wherein, in the compound of Formula I, X^4 is morpholin-4-yl.
 4. The composition of any of Claims 1–3, wherein, in the compound of Formula I, R^0 is



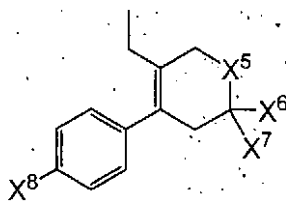
where

X^5 is O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ;

X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and

X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo.

5. The composition of any of Claims 1–3, wherein, in the compound of Formula I, R^0 is



where

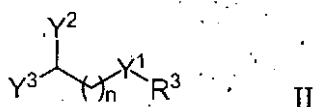
X^5 is O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ or CH_2CH_2 ;

X^6 and X^7 are both hydrogen or both methyl; and

X^8 is fluoro, chloro, bromo or iodo.

6. The composition of Claim 5, wherein, in the compound of Formula I, X^5 is CH_2 or $C(CH_3)_2$ and/or each of X^6 and X^7 is methyl and/or X^8 is chloro.

7. The composition of Claim 1, wherein the compound of Formula I is ABT-263 (N-(4-(4-((2-(4-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-cyclohex-1-en-1-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)methyl)propyl)amino-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)benzenesulfonamide) or a salt, prodrug, salt of a prodrug or metabolite thereof.
8. The composition of Claim 7, wherein the compound is ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl.
9. The composition of Claim 7 or Claim 8, wherein the compound is present in an amount of about 10 to about 500 mg/ml free base equivalent.
10. The composition of any of Claims 1-9, wherein the antioxidant comprises one or more antioxidant compounds of Formula II:



where

n is 0, 1 or 2;

Y^1 is S or Se;

Y^2 is NHR^1 , OH or H, where R^1 is alkyl or alkylcarbonyl;

Y^3 is $COOR^2$ or CH_2OH , where R^2 is H or alkyl; and

R^3 is H or alkyl;

where alkyl groups are independently optionally substituted with one of more substituents independently selected from the group consisting of carboxyl, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, amino and alkylcarbonylamino; a pharmaceutically acceptable salt thereof; or, where Y^1 is S and R^3 is H, an -S-S- dimer thereof or pharmaceutically acceptable salt of such dimer.

11. The composition of any of Claims 1-9, wherein the antioxidant comprises one or more compounds selected from the group consisting of N-acetylcysteine, N-acetylcysteine butyl ester, N-acetylcysteine dodecyl ester, N-acetylcysteine ethyl ester, N-acetylcysteine methyl ester, N-acetylcysteine octyl ester, N-acetylcysteine propyl ester, N-acetylcysteine stearyl ester, N-acetylcysteine tetradecyl ester, N-acetylcysteine tridecyl ester, N-acetylmethionine, N-acetylmethionine butyl ester, N-acetylmethionine dodecyl ester, N-acetylmethionine ethyl ester, N-acetylmethionine methyl ester, N-acetylmethionine octyl ester, N-acetylmethionine propyl ester, N-

acetylmethionine stearyl ester, N-acetyl-methionine tetradecyl ester, N-acetylmethionine tridecyl ester, N-acetylselenocysteine, N-acetylselenocysteine butyl ester, N-acetylselenocysteine dodecyl ester, N-acetyl-selenocysteine ethyl ester, N-acetylselenocysteine methyl ester, N-acetylselenocysteine octyl ester, N-acetylselenocysteine propyl ester, N-acetylselenocysteine stearyl ester, N-acetylselenocysteine tetradecyl ester, N-acetylselenocysteine tridecyl ester, N-acetyl-selenomethionine, N-acetylselenomethionine butyl ester, N-acetylselenomethionine dodecyl ester, N-acetylselenomethionine ethyl ester, N-acetylselenomethionine methyl ester, N-acetylselenomethionine octyl ester, N-acetylselenomethionine propyl ester, N-acetylselenomethionine stearyl ester, N-acetylselenomethionine tetradecyl ester, N-acetylselenomethionine tridecyl ester, cysteine, cysteine butyl ester, cysteine dodecyl ester, cysteine ethyl ester, cysteine methyl ester, cysteine octyl ester, cysteine propyl ester, cysteine stearyl ester, cysteine tetradecyl ester, cysteine tridecyl ester, cystine, cystine dibutyl ester, cystine di(dodecyl) ester, cystine diethyl ester, cystine dimethyl ester, cystine dioctyl ester, cystine dipropyl ester, cystine distearyl ester, cystine di(tetradecyl) ester, cystine di(tridecyl) ester, N,N-diacetylcystine, N,N-diacetylcystine dibutyl ester, N,N-diacetylcystine diethyl ester, N,N-diacetylcystine di(dodecyl) ester, N,N-diacetylcystine dimethyl ester, N,N-diacetylcystine dioctyl ester, N,N-diacetylcystine dipropyl ester, N,N-diacetylcystine distearyl ester, N,N-diacetylcystine di(tetradecyl) ester, N,N-diacetylcystine di(tridecyl) ester, dibutyl thiodiglycolate, dibutyl thiodipropionate, di(dodecyl) thiodiglycolate, di(dodecyl) thiodipropionate, diethyl thiodiglycolate, diethyl thiodipropionate, dimethyl thiodiglycolate, dimethyl thiodipropionate, dioctyl thiodiglycolate, dioctyl thiodipropionate, dipropyl thiodiglycolate, dipropyl thiodipropionate, distearyl thiodiglycolate, distearyl thiodipropionate, di(tetradecyl) thiodiglycolate, di(tetradecyl) thiodipropionate, homocysteine, homocysteine butyl ester, homocysteine dodecyl ester, homocysteine ethyl ester, homocysteine methyl ester, homocysteine octyl ester, homocysteine propyl ester, homocysteine stearyl ester, homocysteine tetradecyl ester, homocysteine tridecyl ester, methionine, methionine butyl ester, methionine dodecyl ester, methionine ethyl ester, methionine methyl ester, methionine octyl ester, methionine propyl ester, methionine stearyl ester, methionine tetradecyl ester, methionine tridecyl ester, S-methylcysteine, S-methylcysteine butyl ester, S-methylcysteine dodecyl ester, S-methylcysteine ethyl

ester, S-methylcysteine methyl ester, S-methylcysteine octyl ester, S-methylcysteine propyl ester, S-methylcysteine stearyl ester, S-methylcysteine tetradecyl ester, S-methylcysteine tridecyl ester, selenocysteine, selenocysteine butyl ester, selenocysteine dodecyl ester, selenocysteine ethyl ester, selenocysteine methyl ester, selenocysteine octyl ester, selenocysteine propyl ester, selenocysteine stearyl ester, selenocysteine tetradecyl ester, selenocysteine tridecyl ester, selenomethionine, selenomethionine butyl ester, selenomethionine dodecyl ester, selenomethionine ethyl ester, selenomethionine methyl ester, selenomethionine octyl ester, selenomethionine propyl ester, selenomethionine stearyl ester, selenomethionine tetradecyl ester, selenomethionine tridecyl ester, thiodiglycolic acid, thiodipropionic acid, thioglycerol, isomers and mixtures of isomers thereof, and salts thereof.

12. The composition of any of Claims 1-11, wherein the antioxidant is present in a molar ratio to the compound of Formula I of about 1:10 to about 2:1.
13. The composition of any of Claims 1-11, wherein the antioxidant is present in a molar ratio to the compound of Formula I of about 8:10 to about 10:8.
14. The composition of any of Claims 1-13, wherein the carrier comprises a phospholipid and a solubilizing component.
15. The composition of Claim 14, wherein the phospholipid comprises phosphatidylcholine.
16. The composition of Claim 14 or Claim 15, wherein the solubilizing component of the carrier comprises one or more glycols, glycolides and/or glyceride materials.
17. The composition of Claim 14 or Claim 15, wherein the solubilizing agent comprises one or more medium-chain triglycerides.
18. The composition of Claim 17, wherein the solubilizing agent further comprises one or more medium-chain mono- and/or diglycerides.
19. The composition of any of Claims 14-18, further comprising a non-phospholipid surfactant.
20. The composition of Claim 19, wherein the non-phospholipid surfactant comprises one or more polysorbates.
21. The composition of Claim 20, wherein the one or more polysorbates have a peroxide value of less than about 5.

22. The composition of any of Claims 1-9, wherein the antioxidant is poorly lipid-soluble and the composition comprises water in an amount up to about 1% by weight sufficient for introduction of the antioxidant as an aqueous stock solution.
23. The composition of Claim 22, wherein the poorly lipid-soluble antioxidant is present in an amount of about 0.02% to about 0.2% by weight of the composition.
24. The composition of Claim 22 or Claim 23, wherein the poorly lipid-soluble antioxidant is selected from the group consisting of sulfites, bisulfites, metabisulfites, thiosulfates and mixtures thereof.
25. The composition of Claim 22 or Claim 23, wherein the poorly lipid-soluble antioxidant comprises sodium or potassium metabisulfite.
26. The composition of any of Claims 1-25, further comprising a pharmaceutically acceptable chelating agent.
27. The composition of Claim 26, wherein the chelating agent comprises EDTA or a salt thereof.
28. A pharmaceutical composition in a form of a liquid solution comprising about 5% to about 20% by weight ABT-263 free base, about 15% to about 60% by weight phosphatidylcholine, about 7% to about 30% by weight medium-chain triglycerides, about 7% to about 30% by weight medium-chain mono- and diglycerides, about 7% to about 30% polysorbate 80 surfactant, about 0.02% to about 0.2% by weight sodium or potassium metabisulfite, about 0.003% to about 0.01% EDTA or salt thereof, and about 0.2% to about 0.8% water.
29. The composition of Claim 28, further comprising a capsule shell wherein said liquid solution is encapsulated.
30. The composition of Claim 28 or Claim 29, wherein the liquid solution consists essentially of about 5% to about 20% by weight ABT-263 free base, about 15% to about 60% by weight phosphatidylcholine, about 7% to about 30% by weight medium-chain triglycerides, about 7% to about 30% by weight medium-chain mono- and diglycerides, about 7% to about 30% polysorbate 80 surfactant, about 0.02% to about 0.2% by weight sodium or potassium metabisulfite, about 0.003% to about 0.01% EDTA or salt thereof, and about 0.2% to about 0.8% water.
31. The composition of Claim 29, comprising a size 0 hard gelatin capsule shell having

encapsulated therewithin a liquid solution that comprises about 50 mg ABT-263 free base, about 150 mg phosphatidylcholine, about 75 mg medium-chain triglycerides, about 90 mg medium-chain mono- and diglycerides, about 90 mg polysorbate 80 surfactant, about 0.25 mg sodium or potassium metabisulfite, about 0.025 mg EDTA or salt thereof, and about 2.5 mg water.

32. Use of a composition of any of Claims 1–31 for treating a disease characterized by apoptotic dysfunction and/or overexpression of an anti-apoptotic Bcl-2 family protein, by orally administering to a subject having the disease a therapeutically effective amount of the composition.
33. The use of Claim 32, wherein the disease is a neoplastic disease.
34. The use of Claim 33, wherein the neoplastic disease is selected from the group consisting of cancer, mesothelioma, bladder cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, ovarian cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, bone cancer, colon cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastrointestinal (gastric, colorectal and/or duodenal) cancer, chronic lymphocytic leukemia, acute lymphocytic leukemia, esophageal cancer, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, testicular cancer, hepatocellular (hepatic and/or biliary duct) cancer, primary or secondary central nervous system tumor, primary or secondary brain tumor, Hodgkin's disease, chronic or acute leukemia, chronic myeloid leukemia, lymphocytic lymphoma, lymphoblastic leukemia, follicular lymphoma, lymphoid malignancies of T-cell or B-cell origin, melanoma, multiple myeloma, oral cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, small-cell lung cancer, cancer of the kidney and/or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system, primary central nervous system lymphoma, non Hodgkin's lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, adrenocortical cancer, gall bladder cancer, cancer of the spleen, cholangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma and combinations thereof.

35. The use of Claim 33, wherein the neoplastic disease is a lymphoid malignancy.
36. The use of Claim 35, wherein the lymphoid malignancy is non-Hodgkin's lymphoma.
37. The use of Claim 33, wherein the neoplastic disease is chronic lymphocytic leukemia or acute lymphocytic leukemia.
38. The use of any of Claims 32-37, wherein the composition administered comprises ABT-263 free base or ABT-263 *bis*-HCl.
39. The use of Claim 38, wherein the composition is administered in a dose of about 50 to about 500 mg ABT-263 free base equivalent per day at an average treatment interval of about 3 hours to about 7 days.
40. The use of Claim 38, wherein the composition is administered once daily in a dose of about 200 to about 400 mg ABT-263 free base equivalent per day.

SHEET 1 OF 2

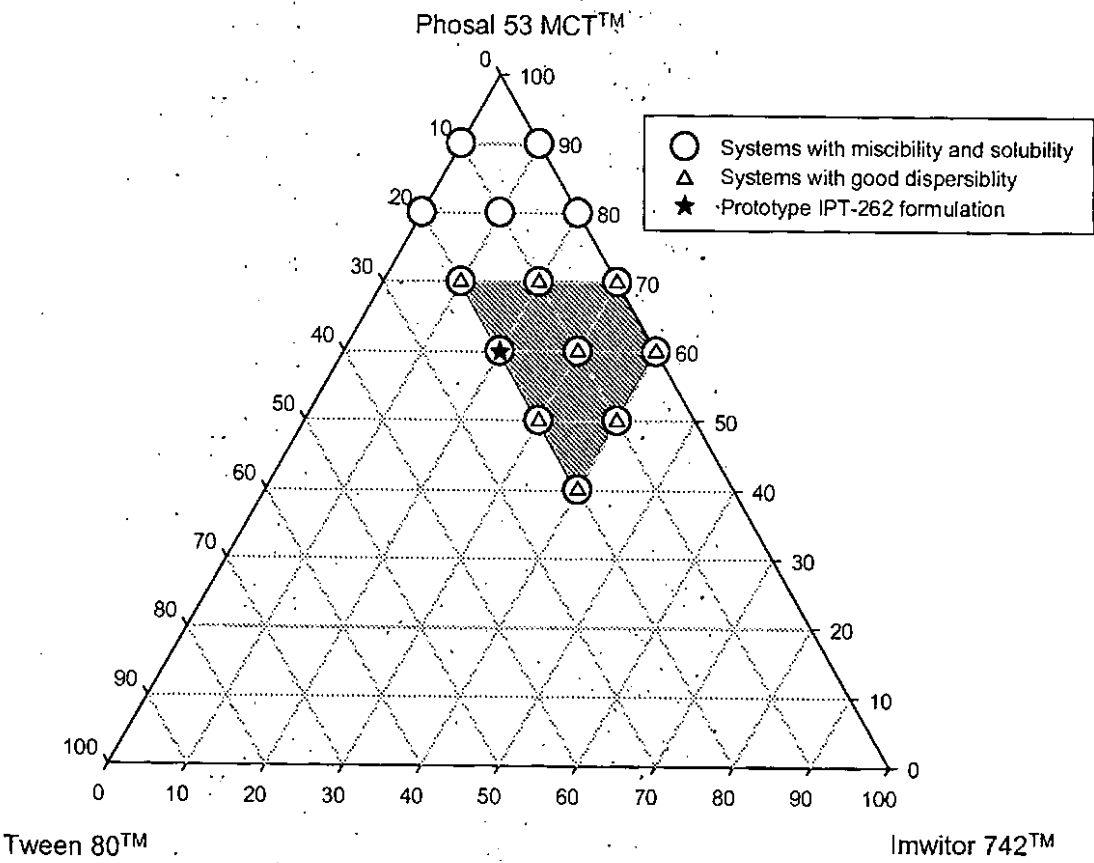


Fig. 1

Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/033075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K31/5377 A61K47/00 A61K47/02 A61K47/14 A61K47/20 A61K9/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEOL-MIN PARK ET AL: "Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 51, no. 21, 13 November 2008 (2008-11-13), pages 6902-6915, XP002574160 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US ISSN: 0022-2623 DOI: 10.1021/JM800669S [retrieved on 2008-10-08] page 6907, right-hand column, line 52 - page 6908, left-hand column, line 1 figures 3,4; tables 1-5 -/-	1-9, 12-23, 32-40
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 September 2010		Date of mailing of the international search report 19/10/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/033075

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2009/073835 A1 (ABBOTT LAB [US]; KRIVOSHIK ANDREW [US]) 11 June 2009 (2009-06-11) the whole document	1-40
A	US 2007/027135 A1 (BRUNCKO MILAN [US] ET AL BRUNCKO MILAN [US] ET AL) 1 February 2007 (2007-02-01) cited in the application formula (II) paragraphs [0099], [0100] paragraph [0067] paragraphs [0096], [0097] paragraph [0157]	1-40
A	Anonymous: "Phosal(TM) 53 MCT"[Online] February 2007 (2007-02), XP002601344 Phospholipid GmbH - American Lecithin Retrieved from the Internet: URL: http://www.americanlecithin.com/TDS/TDS_53MCT.PDF [retrieved on 2010-09-17] the whole document	1-40
A	TSE CHRISTIN ET AL: "ABT-263: A potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor" CANCER RESEARCH, vol. 68, no. 9, May 2008 (2008-05), pages 3421-3428, XP002601345 ISSN: 0008-5472 page 3422, line 9 - line 32	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/033075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009073835 A1	11-06-2009	CA 2708223 A1	11-06-2009
		EP 2219651 A1	25-08-2010
		US 2009149461 A1	11-06-2009
US 2007027135 A1	01-02-2007	AU 2006297853 A1	12-04-2007
		BR PI0610108 A2	25-05-2010
		CA 2606147 A1	12-04-2007
		EP 1888550 A2	20-02-2008
		JP 2008540577 T	20-11-2008
		KR 20080011695 A	05-02-2008
		NZ 561609 A	26-03-2010
		US 2008287419 A1	20-11-2008
		US 2010249133 A1	30-09-2010
		WO 2007040650 A2	12-04-2007

FORMULACIÓN EN LÍPIDOS ESTABILIZADA DE UN PROMOTOR DE LA APOPTOSIS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de las Solicitudes Provisorias de los EEUU con Nº de Acta 61/174.299, presentada el 30 de abril de 2009 y 61/289.254, presentada el 22 de diciembre de 2009.

[0002] Se hace referencia a las siguientes solicitudes de los EEUU presentadas simultáneamente, cuyos contenidos están relacionados con los de esta solicitud: No. 12/____, cuyo título es "Formulación lipídica de un promotor de la apoptosis", que invoca el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. No. 61/174.245 presentada el 30 de abril de 2009; No. 12/____, cuyo título es "Sal de ABT-263 y formas de ésta en estado sólido", que invoca el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. No. 61/174.274 presentada el 30 de abril de 2009; y la No. 12/____, cuyo título es "Formulación para la administración oral de un promotor de la apoptosis", que invoca el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. referida anteriormente No. 61/174.299 y la No. 61/289.254, así como también la No. 61/174.318 presentada el 30 de abril de 2009, No. 61/185.105 presentada el 8 de junio de 2009, No. 61/185.130 presentada el 8 de junio de 2009, la No. 61/218.281 presentada el 18 de junio de 2009, y la No. 61/289.289 presentada el 22 de diciembre de 2009.

[0003] El contenido completo de cada una de las publicaciones anteriores se incorpora aquí como referencia.

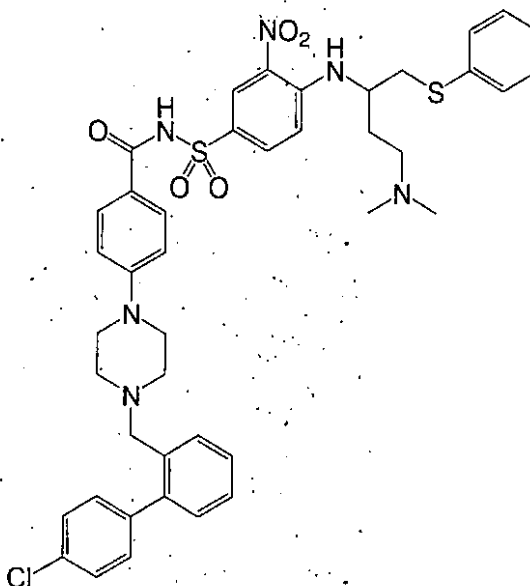
CAMPO DE LA INVENCION

[0004] La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden el agente promotor de la apoptosis, y con métodos para usar los mismos para tratar enfermedades caracterizadas por la sobreexpresión de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2. Más en particular la invención se relaciona con dichas composiciones que exhiben biodisponibilidad oral y estabilidad química mejoradas del agente promotor de la apoptosis, y a regímenes de dosificación oral para la administración de una composición con dichas características a un sujeto que lo necesita.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0005] La evasión de la apoptosis es una característica del cáncer (Hanahan & Weinberg (2000) Cell 100:57-70). Las células cancerosas deben superar un bombardeo continuo de estrés celular, por ejemplo, los daños en el ADN, la activación de los oncogenes, el progreso del ciclo de las células aberrantes y los microambientes hostiles, que estimularía la apoptosis en las células normales. Uno de los medios primarios a través de los cuales las células cancerosas evaden la apoptosis es la regulación positiva de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2.

[0006] A modo de ejemplo, Bruncko *et al.* (2007) J. Med. Chem. 50:641-662, describieron compuestos que ocupan la cavidad de unión BH3 de las proteínas Bcl-2. Estos compuestos incluyen la N-(4-(4-((4'-cloro-(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenceno-sulfonamida, también conocida como ABT-737, que tiene la siguiente fórmula:

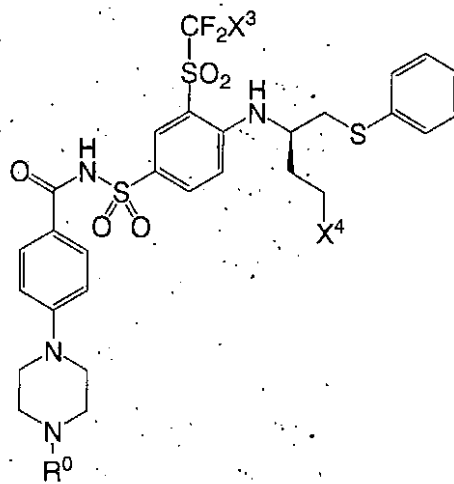


[0007] ABT-737 se une con gran afinidad (<1 nM) a las proteínas de la familia Bcl-2 (específicamente a Bcl-2, a Bcl-X_L y a Bcl-w). Presenta actividad como un agente individual contra el cáncer de las células pulmonares no pequeñas (SCLC) y contra los tumores malignos linfoides y potencia los efectos proapoptóticos de otros agentes quimioterapéuticos. Se describe ABT-737 y otros compuestos relacionados, y también

métodos para preparar estos compuestos, en la Publicación de Solicitud de Patente de los EEUU Nº 2007/0072860, de Bruncko *et al.*

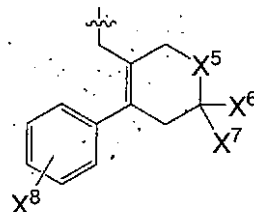
[0008] Más recientemente, se ha identificado una serie adicional de compuestos que poseen alta afinidad de unión con las proteínas de la familia Bcl-2. Dichos compuestos, y los métodos para hacerlos, se revelan en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2007/0027135 de Bruncko *et al.* (conocida en la presente documentación como "la publicación '135"), que se incorpora a modo de referencia en la presente documentación en su totalidad. A partir de la fórmula de estos compuestos (Fórmula I a continuación), puede observarse que presentan una estructura relacionada con la de ABT-737.

[0009] En los compuestos de la Fórmula I:



X^3 es cloro o flúor; y

- (1) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo; y R^0 es



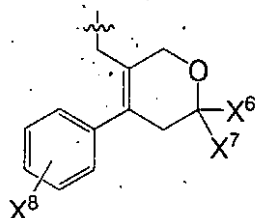
donde

X^5 es CH_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

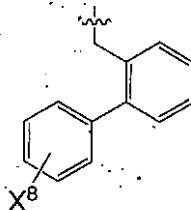
X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo; o

- (2) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo; y R^0 es



donde X^6 , X^7 y X^8 son según se dijo anteriormente; o

- (3) X^4 es morfolin-4-ilo o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y R^0 es

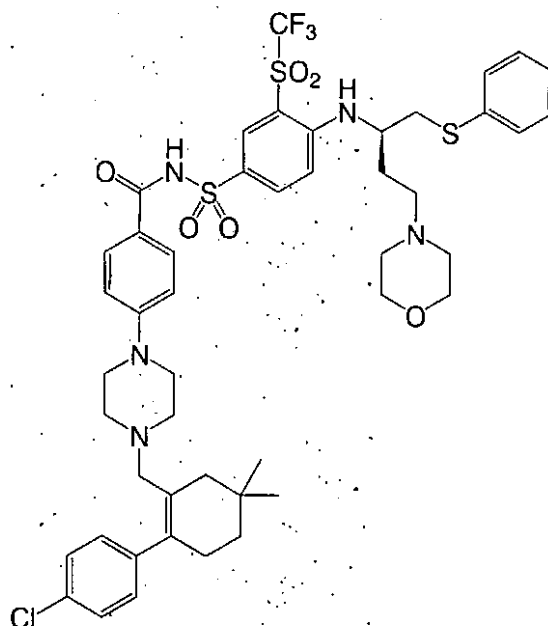


donde X^8 es como se definió previamente.

[0010] La publicación '135 señala que en tanto los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2, conocidos previamente; pueden presentar una potente eficacia celular o una exposición sistémica elevada después la administración por vía oral, no poseen ambas propiedades. Una medida típica de la eficacia celular de un compuesto es la concentración que produce un 50% de efecto celular (EC_{50}). Una medida típica de la exposición sistémica después de la administración por vía oral de un compuesto es el área bajo la curva (AUC) que se obtiene graficando la concentración en plasma del compuesto versus tiempo desde la administración oral. Los compuestos conocidos previamente, según se indica en la publicación '135, tienen una baja relación de $\text{AUC}/\text{EC}_{50}$, lo que significa que no son eficaces por la vía oral. Por el contrario, se indica que compuestos de la Fórmula I presentan propiedades mejoradas con respecto a la eficacia celular y la exposición sistémica después de la administración por vía oral, lo que

da como resultado una relación de AUC/EC₅₀ significativamente mayor que la de los compuestos conocidos previamente.

[0011] Un compuesto, identificado como "Ejemplo 1" en la publicación '135, es N-(4-(4-(((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencensulfonamida, también conocido como ABT-263. Este compuesto tiene un peso molecular de 974,6 g/mol y presenta la siguiente fórmula:



[0012] El compuesto ABT-263 se une con gran afinidad (<1 nM) a Bcl-2 y Bcl-X_L y se cree que tiene una gran afinidad similar por Bcl-w. Su relación de AUC/EC₅₀, según se informa en la publicación '135, es de 56, más de un orden de magnitud mayor que la informada para ABT-737 (4.5). Para determinar el AUC de acuerdo con la publicación '135, cada uno de los compuestos fue administrado a las ratas en una sola dosis de 5 mg/kg por gavaje oral como una solución 2 mg/ml en un vehículo de DMSO 10% (dimetilsulfóxido) en PEG-400 (polietilenglicol con un peso molecular promedio de 400 aproximadamente).

[0013] La biodisponibilidad oral (expresada, por ejemplo, por la AUC después de la administración por vía oral como un porcentaje de la AUC después de una administración

intravenosa) no se informa en la publicación '135, pero se puede concluir a partir de ello que es sustancialmente mayor para ABT-263 que para ABT-737. Sin embargo, una mejora adicional en la biodisponibilidad oral sería muy ventajosa. En el arte se han propuesto distintas soluciones al problema de una baja biodisponibilidad oral. Por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. N°: 5.645.856 de Lacy *et al.* se propone formular una droga hidrofóbica con (a) un aceite, (b) un agente tensioactivo hidrofílico y (c) un agente tensioactivo lipofílico que reduce sustancialmente un efecto inhibitor del agente tensioactivo hidrofílico sobre la lipólisis *in vivo* del aceite, donde se considera que la lipólisis es un factor que promueve la biodisponibilidad de la droga. Entre las numerosas clases de agentes tensioactivos hidrofílicos enumeradas se encuentran los fosfolípidos, tales como las lecitinas.

[0014] La Patente de los EE.UU. N°: 6.267.985 de Chen & Patel está dirigida, entre otros, a una composición farmacéutica que comprende (a) un triglicérido, (b) un vehículo que comprende al menos dos agentes tensioactivos, uno de los cuales es hidrofílico, y (c) un agente terapéutico capaz de solubilizarse en el triglicérido, en el vehículo o en ambos. En dicha publicación se especifica que el triglicérido y los agentes tensioactivos deben estar presentes en cantidades que proporcionan una dispersión acuosa clara cuando la composición se mezcla con una solución acuosa bajo condiciones definidas. Entre los extensos listados separados de ejemplos de ingredientes, se menciona "tricaprilato/caprato de glicerilo" como triglicérido y también fosfolípidos incluyendo fosfatidilcolina como agentes tensioactivos.

[0015] La Patente de los EE.UU. N°: 6.451.339 de Patel y Chen menciona las desventajas de la presencia de triglicéridos en tales composiciones, y propone composiciones por lo demás similares que están sustancialmente libres de triglicéridos, pero que proveen igualmente dispersiones acuosas claras.

[0016] La Patente de los EE.UU. N°: 6.309.663 de Patel y Chen propone composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de agentes tensioactivos

que mejorarían la bioabsorción de un agente terapéutico hidrofílico. Los fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina, se encuentran nuevamente entre los ejemplos de agentes tensioactivos.

[0017] La Patente de los EE.UU. N°: 6.464.987 de Fanara *et al.* propone una composición farmacéutica fluida que comprende una sustancia activa, entre 3% y 55% en peso de fosfolípidos, entre 16% y 72% en peso de solvente y entre 4% y 52% en peso de ácidos grasos. Se mencionan específicamente como ejemplos las composiciones que comprenden Phosal 50 PG™ (que primariamente comprende fosfatidilcolina y propilenglicol), en algunos casos junto con Phosal 53 MCT™ (que primariamente comprende fosfatidilcolina y triglicéridos de cadena mediana). Mencionan que tales composiciones tienen la propiedad de gelificarse instantáneamente en presencia de una fase acuosa y de permitir la liberación controlada de la sustancia activa.

[0018] La Patente de los EE.UU. N°: 5.538.737 de Leonard *et al.* propone una cápsula que contiene una emulsión de agua-en-aceite en donde se disuelve una sal de la droga soluble en agua en la fase acuosa de la emulsión y en donde la fase oleosa comprende un aceite y un agente emulsionante. Los aceites mencionados comprenden por ejemplo triglicéridos de cadena mediana; los agentes emulsionantes mencionados comprenden por ejemplo fosfolípidos tal como fosfatidilcolina. Según se informa en la misma, se usa Phosal 53 MCT™, que contiene fosfatidilcolina y triglicéridos de cadena mediana, en un número de ejemplos.

[0019] La Patente de los EE.UU. N°: 5.536.729 de Waranis & Leonard propone una formulación oral que comprende rapamicina, a una concentración de entre aproximadamente 0,1 u aproximadamente 50 mg/ml, en un vehículo que comprende una solución de fosfolípidos. En la misma se indica que se puede obtener una formulación preferida usando Phosal 50 PG™ como la solución de fosfolípidos. Una solución alternativa de fosfolípidos que se menciona es Phosal 50 MCT™.

[0020] La Patente de los EE.UU. N°: 5.559.121 de Harrison *et al.* propone una

formulación oral que comprende rapamicina, a una concentración de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 mg/ml, en un vehículo que comprende N,N-dimetilacetamida y una solución de fosfolípidos. Se muestra que los ejemplos de las formas de realización más preferida se preparan usando Phosal 50 PG™. Una solución alternativa de fosfolípidos que se menciona es Phosal 50 MCT™.

[0021] La publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. Nº: 2007/0104780 de Lipari *et al.* divulga que una droga de molécula pequeña (definida allí como una molécula que tiene un peso molecular, excluyendo los contraiones en el caso de las sales, no mayor que aproximadamente 750 g/mol, típicamente no mayor que aproximadamente 500 g/mol) que tiene baja solubilidad en agua se puede formular como una solución en un vehículo sustancialmente no acuoso que comprende al menos un fosfolípido y un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable. La solución, cuando se mezcla con una fase acuosa, formaría una dispersión líquida sustancialmente no transparente, no gelificante. A efectos ilustrativos, en dicha publicación se describen formulaciones de N-(4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil)-N'-(2-flúor-5-metilfenil)urea (el inhibidor de proteína tirosina quinasa, ABT-869) que comprende Phosal 53 MCT™ y otros ingredientes.

[0022] Las reacciones de oxidación representan una importante vía de degradación de fármacos, en especial cuando se formula en solución. Existe mucha información disponible sobre los mecanismos oxidativos, pero se han realizado relativamente pocos estudios con drogas específicas. Hovorka & Schöneich (2001) *J. Pharm. Sci.* 90:253–269 han establecido que esta falta de datos farmacéuticamente relevantes conduce a una capacidad predictiva pobre con respecto a la oxidación de drogas entre la elaboración y la administración de formulaciones de drogas oxidables, y en consecuencia la utilización no informada, mayormente empírica, de antioxidantes en las formulaciones.

[0023] La oxidación se puede producir por numerosas vías, incluyendo la autooxidación no catalizada de un sustrato por oxígeno molecular, degradación fotolítica, clivaje hemolítico térmico y catálisis por metales. Hay diversos grupos funcionales que muestran

una particular sensibilidad hacia la oxidación. En particular, los tioéteres se pueden degradar por abstracción de hidrógeno en la posición α con respecto al átomo de azufre o por adición de un radical α -peróxido ya sea directamente o mediante un proceso de transferencia de un electrón, que transforma un sulfuro en una sulfina, una sulfona o un sulfóxido (Hovorka & Schöneich; *supra*).

[0024] El grupo (fenilsulfanil)metilo de los compuestos de la Fórmula I tiene un enlace tioéter, que es susceptible a la oxidación, por ejemplo en la presencia de oxígeno o de especies de oxígeno reactivo tal como superóxido, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo. La publicación 135 a la cual se hizo referencia previamente incluye los antioxidantes de una extensa lista de excipientes considerados de utilidad para administrar un compuesto de la Fórmula I.

[0025] Un tipo particular de enfermedad para la cual se necesitan terapias mejoradas es el linfoma no Hodgkin (NHL). El NHL es el sexto tipo de cáncer novedoso con mayor prevalencia en los EEUU y aparece primariamente en pacientes de 60-70 años de edad. El NHL no es una sola enfermedad, sino que se trata de una familia de enfermedades relacionadas, las cuales se clasifican sobre la base de diversas características, incluyendo sus atributos clínicos y su histología.

[0026] En un método de clasificación, los distintos subtipos histológicos se separan en dos categorías importantes sobre la base de la historia natural de la enfermedad, es decir, sobre la base del carácter indolente o agresivo de la enfermedad. En general, los subtipos indolentes se desarrollan lentamente y frecuentemente son incurables, mientras que los subtipos agresivos se desarrollan rápidamente y son potencialmente curables. Los linfomas foliculares son el subtipo indolente más común, y los linfomas difusos de células grandes constituyen el subtipo agresivo más común. La oncoproteína Bcl-2 fue descrita originalmente en un linfoma no Hodgkin de las células B.

[0027] El tratamiento del linfoma folicular típicamente consiste en una quimioterapia con una base biológica o combinada. Frecuentemente se usa una terapia combinada con

rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), al igual que una terapia combinada con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (RCVP). También se usa una terapia con un solo agente: rituximab (que está dirigido a CD20, una fosfoproteína distribuida de manera uniforme en la superficie de las células B) o fludarabina. La adición de rituximab a los regímenes de quimioterapia puede resultar en una velocidad de respuesta mejorada y en una supervivencia libre de progreso incrementada.

[0028] Pueden usarse agentes radioinmunoterapéuticos, quimioterapias en dosis elevadas y trasplantes de células madre para tratar los linfomas no Hodgkin refractarios o recurrentes. No hay un régimen de tratamiento aprobado que produzca una cura en la actualidad, y en los lineamientos actuales se recomienda el tratamiento de los pacientes en el contexto de una prueba clínica, incluso en un caso de primera línea.

[0029] El tratamiento de primera línea de los pacientes que sufren un linfoma de las células B grande y agresivo típicamente consiste en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), o bien etopósido con una dosis ajustada, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (DA-EPOCH-R).

[0030] La mayoría de los linfomas responden inicialmente a cualquiera de estas terapias, pero los tumores típicamente resurgen y eventualmente se tornan refractarios. Debido al incremento en la cantidad de regímenes que reciben los pacientes, la enfermedad se torna más resistente a la quimioterapia. La respuesta promedio a la terapia de primera línea es de aproximadamente 75%, es de 60% ante la terapia de segunda línea, de 50% ante la terapia de tercera línea y de aproximadamente 35-40% ante la terapia de cuarta línea. Las tasas de respuesta de aproximadamente 20% con un solo agente en un caso de recurrencia múltiple se consideran positivas y permiten continuar con el estudio.

[0031] Los agentes quimioterapéuticos actuales ejercen su respuesta antitumoral al

inducir la apoptosis a través de una variedad de mecanismos. Sin embargo, muchos tumores finalmente se tornan resistentes a estos agentes. Se ha demostrado que Bcl-2 y Bcl-X_L confieren resistencia a la quimioterapia en ensayos de supervivencia a corto plazo *in vitro*, y más recientemente *in vivo*. A partir de esto puede concluirse que, si pudieran desarrollarse terapias mejoradas con el objeto de suprimir la función de Bcl-2 y de Bcl-X_L, sería posible superar con éxito esta resistencia a la quimioterapia.

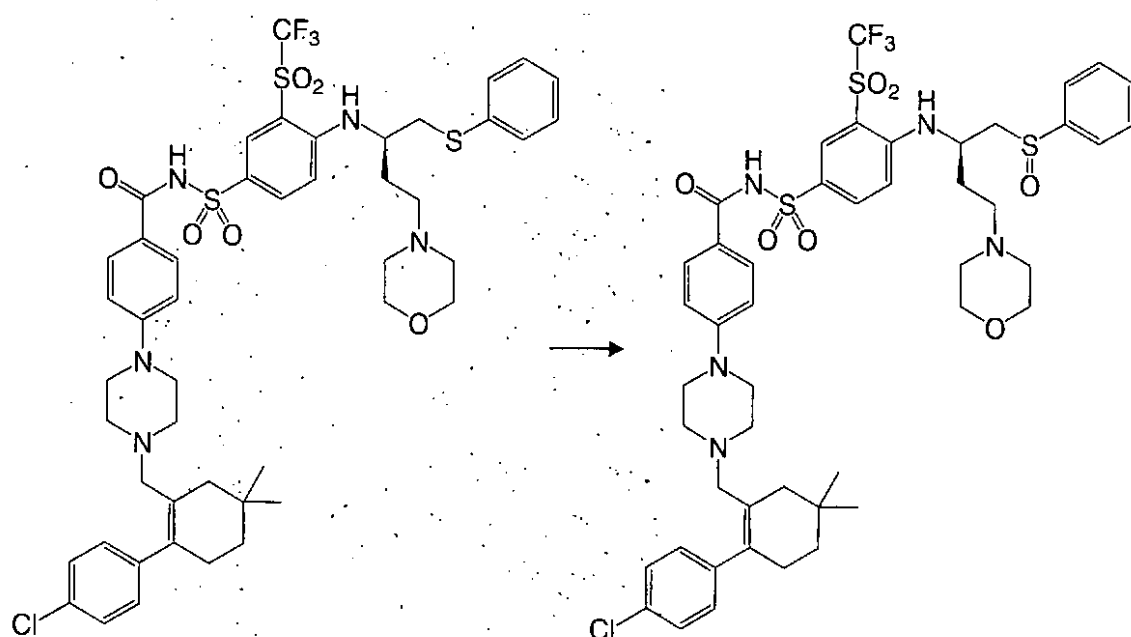
[0032] Las drogas promotoras de la apoptosis dirigidas hacia las proteínas de la familia Bcl-2 tales como Bcl-2 y Bcl-X_L se administran mejor de acuerdo con un régimen que provee una restitución continua, por ejemplo diaria, de la concentración en plasma, para mantener la concentración en un rango terapéuticamente efectivo. Esto se puede conseguir mediante una administración diaria parenteral, *e.g.*, intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.). Sin embargo, frecuentemente la administración parenteral diaria no es práctica en un contexto clínico, en particular para pacientes ambulatorios. Para aumentar la utilidad clínica de un agente promotor de la apoptosis, por ejemplo como quimioterapéutico en pacientes de cáncer, sería muy deseable una forma de dosificación con buena disponibilidad oral. Dicha forma de dosificación, y un régimen para la administración oral de la misma, representaría un importante avance en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, que incluyen linfoma no de Hodgkin, y permitirían realizar más fácilmente terapias de combinación con otros quimioterapéuticos.

[0033] Sería aún más deseable preparar una forma de dosificación en donde el índice de degradación oxidativa, en particular en el átomo de azufre del grupo (fenilsulfanil)metilo de un compuesto de la Fórmula I, disminuya, lo cual permitirá una estabilidad al almacenamiento y vida en estante aceptable de la forma de dosificación.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0034] Se ha descubierto que cuando se formula a la ABT-263 en solución en un sistema de vehículo de lípidos, muestra una sustancial degradación oxidativa con el almacenamiento, aún en condiciones donde se elimina sustancialmente el contacto con el

oxígeno atmosférico. Las reacciones oxidativas en el caso de la ABT-263 incluyen la formación de un sulfóxido; donde la reacción que da este producto de degradación se puede representar de la siguiente manera:

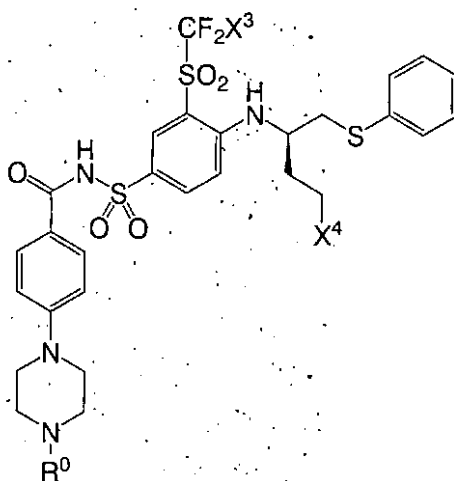


[0035] También se ha descubierto que no todos los antioxidantes son efectivos para inhibir dicha degradación oxidativa en un grado aceptable. Más en particular, se ha descubierto que la clase de antioxidantes que aquí se denominan "antioxidantes calcógenos más pesados" o "HCAs" muestra un rendimiento superior al respecto en comparación con los antioxidantes que se utilizan más ampliamente en el arte. Un calcógeno es un elemento del Grupo 16 (anteriormente conocido como grupo VIA) de la tabla periódica, que incluye al oxígeno, azufre, selenio y telurio. Un "calcógeno más pesado" significa aquí un calcógeno con un peso atómico más pesado que el oxígeno, que incluye específicamente al azufre y al selenio. Un "antioxidante calcógeno más pesado" o "HCA" es un compuesto con propiedades antioxidantes que contiene uno o más átomos de azufre o selenio oxidable, más en particular de azufre.

[0036] La preparación de una formulación en solución de ABT-263 o un compuesto de fórmula I junto con una cantidad efectiva como antioxidante de un HCA farmacéuticamente aceptable en un vehículo lipídico no es simplemente cuestión de

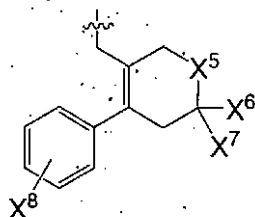
seleccionar un HCA apropiado. Se debe seleccionar un sistema de vehículo que sea capaz de mantener en solución no solo a la droga en una concentración terapéuticamente útil, sino también a una cantidad del HCA efectiva como antioxidante.

[0037] Por lo tanto, se provee una composición farmacéutica para suministrar en forma oral que comprende (a) un compuesto de fórmula I:



Donde X^3 es cloro o flúor; y

- (1) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo u 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo; y R^0 es



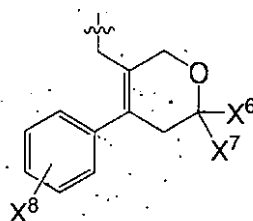
donde

X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

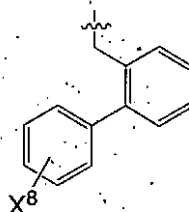
X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo; o

- (2) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo; y R^0 es



Donde X^6 , X^7 y X^8 son según se dijo anteriormente; o

(3) X^4 es morfolin-4-ilo o $N(CH_3)_2$; y R^0 es

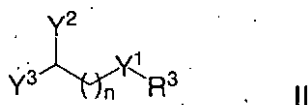


Donde X^8 es según se dijo anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma; (b) un antioxidante calcógeno más pesado farmacéuticamente aceptable; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable sustancialmente no acuoso que comprende uno o más lípidos; donde dicho compuesto y el antioxidante están formando una solución en el vehículo.

[0038] También se provee una composición farmacéutica para suministrar en forma oral que comprende (a) el compuesto N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida (ABT-263) o una sal, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma; (b) un antioxidante calcógeno más pesado farmacéuticamente aceptable; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable sustancialmente no acuoso que comprende uno o más lípidos; donde dicho compuesto y el antioxidante están formando una solución en el vehículo. En una forma de realización aún más particular, el compuesto es la base libre de ABT-263 o la sal *di*-clorhidrato de ABT-263 (ABT-263 *di*-HCl).

[0039] En algunas formas de realización, el HCA es un compuesto antioxidante de fórmula II:



donde

n es 0, 1 o 2;

Y^1 es S o Se;

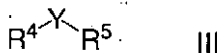
Y^2 es NHR^1 , OH o H, donde R^1 es alquilo o alquilcarbonilo;

Y^3 es $COOR^2$ o CH_2OH , donde R^2 es H o alquilo; y

R^3 es H o alquilo;

Donde los grupos alquilo opcionalmente están sustituidos de manera independiente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, amino y alquilcarbonilamino; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o, donde Y^1 es S y R^3 es H, un dímero $-S-$ de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho dímero.

[0040] En otras formas de realización, el HCA es un compuesto antioxidante de fórmula III:



donde

Y es S, Se o S-S; y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo y $(CH_2)_nR^6$ donde n es 0-10 y R^6 es arilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxilo o alquilo sustituido con CHR^7R^8 , donde R^7 y R^8 son independientemente CO_2R^9 , CH_2OH , hidrógeno o NHR^{10} , donde R^9 es hidrógeno, alquilo, alquilo o arilalquilo sustituidos y R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo.

[0041] En aún otras formas de realización, el HCA es un compuesto poco soluble en lípidos, por lo tanto, como resultado de la introducción del HCA como una solución madre acuosa, el vehículo de acuerdo con dichas formas de realización contiene agua. La presencia de demasiada agua puede amenazar la estabilidad física de una solución a

base de lípidos, y también puede aumentar la velocidad de la formación de sulfóxido, impidiendo obtener el beneficio del agregado de antioxidante. Típicamente, por lo tanto, el vehículo de acuerdo con dichas formas de realización no contiene más de aproximadamente 1% en peso de agua. (Un vehículo con dichas características es aún "sustancialmente no acuoso" según se lo define del presente documento.) Los compuestos poco solubles en lípidos apropiados incluyen sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos y tiosulfatos.

[0042] También se provee un proceso para preparar una composición según se acaba de describir, que comprende:

- disolver un API (ingrediente con actividad farmacéutica) que consiste esencialmente en la ABT-263 o una sal, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma por lo menos en el fosfolípido y un agente solubilizante para proveer una solución de lípido,

- mezclar opcionalmente un tensioactivo no fosfolípido con el agente solubilizante o una solución de lípido,

- disolver en agua el antioxidante poco soluble en lípidos para preparar una solución madre acuosa, y

- mezclar la solución madre acuosa con la solución de lípido para proveer una composición farmacéutica que se puede suministrar en forma oral.

[0043] También se provee un método para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o sobreexpresión de una proteína antiapoptótica de la familia Bcl-2, que comprende administrar en forma oral a un sujeto que padece la enfermedad una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición según se describió anteriormente. Los ejemplos de una enfermedad con dichas características incluyen a muchas enfermedades neoplásicas que incluyen tipos de cáncer. Un tipo de cáncer específico ilustrativo que se puede tratar de acuerdo con el método de la presente es el linfoma no de Hodgkin. Otro tipo de cáncer específico ilustrativo que se puede tratar de acuerdo con

el método de la presente es la leucemia linfocítica crónica. Aún otro tipo de cáncer específico ilustrativo que se puede tratar de acuerdo con el método de la presente es la leucemia linfocítica aguda, por ejemplo en un paciente pediátrico.

[0044] Se provee además un método para mantener en el torrente sanguíneo de un paciente humano con cáncer, por ejemplo un paciente que sufre de linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda, una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de ABT-263 y/o de uno o más metabolitos del mismo, que comprende administrarle al sujeto una composición farmacéutica que comprende un sistema de droga-vehículo que comprende ABT-263, o una sal, prodroga, sal de una prodroga o metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl), en solución en un vehículo sustancialmente no acuoso que comprende un antioxidante de calcógeno más pesado farmacéuticamente aceptable y un vehículo sustancialmente no acuoso farmacéuticamente aceptable que comprende un componente de fosfolípido y un componente solubilizante farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto ABT-263 o una sal, prodroga, sal de una prodroga o metabolito del mismo y el antioxidante se encuentran en solución en el vehículo; a una cantidad de dosificación equivalente a un valor entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg de ABT-263 por día, con un intervalo de dosificación promedio de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 7 días.

[0045] Otras formas de realización adicionales de la invención, que incluyen aspectos más particulares de aquellos provistos anteriormente, se podrán ver en la siguiente descripción detallada o serán evidentes al verla.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0046] La Figura 1 es un diagrama de fases esquemático de soluciones de la base libre de ABT-263 en sistemas de lípidos "IPT" ternarios como se describe en el Ejemplo 8. La porción sombreada del diagrama representa un área de composición de formulación optimizada.

[0047] La Figura 2 es un diagrama de fases esquemático de soluciones de la base libre de ABT-263 en sistemas de lípidos "IST" ternarios como se describe en el Ejemplo 8. La porción sombrada del diagrama representa un área de composición de formulación optimizada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0048] Un "sistema de droga-vehículo" comprende, en la presente, un vehículo en el cual está distribuido homogéneamente al menos una droga. En las composiciones de la presente invención, la droga (un compuesto de la Fórmula I o una sal, prodroga, sal de una prodroga o metabolito del mismo) y un antioxidante descrito en la presente se encuentran en solución en el vehículo y, en algunas formas de realización, el sistema de droga-vehículo constituye esencialmente toda la composición. En otras formas de realización, el sistema de droga-vehículo está encapsulado dentro de un recubrimiento de cápsula que es adecuado para una administración por vía oral; en dichas formas de realización la composición comprende el sistema de droga-vehículo y el recubrimiento de cápsula.

[0049] El vehículo y el sistema de droga-vehículo son típicamente líquidos, pero en algunas formas de realización el vehículo y/o el sistema de droga-vehículo pueden ser sólidos o semisólidos. Por ejemplo, el sistema de droga-vehículo se puede preparar, a efectos ilustrativos, disolviendo la droga y el antioxidante en un vehículo a una temperatura por encima del punto de fusión o de fluidez del vehículo, y enfriando la solución resultante hasta una temperatura por debajo del punto de fusión o de fluidez con el fin de proporcionar un sistema de droga-vehículo sólido. Como alternativa, o además, el vehículo puede comprender un sustrato sólido en el cual o sobre el cual se adsorbe una solución de la droga y el antioxidante descrita en la presente.

[0050] Una composición de la invención "se puede administrar por vía oral", es decir, se puede adaptar para una administración por vía oral; sin embargo, una composición tal puede ser de utilidad para administrar la droga a un sujeto que lo necesita por otras rutas

de administración, incluyendo, en un sentido no limitativo, las rutas parenteral, sublingual, bucal, intranasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intradérmica, ocular, ótica, rectal, vaginal, intragástrica, intracraneal, intrasínovial e intra-articulares.

[0051] Los términos "administración por vía oral" y "administrado por vía oral" se refieren, en la presente, a la administración a un sujeto *per os* (p.o.), es decir, una administración en donde la composición es deglutida de manera inmediata, por ejemplo con la ayuda de un volumen adecuado de agua o de otro líquido potable. La "administración por vía oral" se diferencia, en la presente, de la administración por vía intraoral, por ejemplo, una administración sublingual o bucal o una administración tópica a los tejidos intraorales tales como los tejidos periodontológicos, que no comprenden una deglución inmediata de la composición.

[0052] Los compuestos terapéuticamente activos, incluyendo sales, prodrogas, sales de prodrogas y metabolitos de los mismos, que son de utilidad en la presente típicamente tienen una baja solubilidad en agua, por ejemplo menos que 100 µg/ml aproximadamente, en la mayoría de los casos menos que 30 µg/ml aproximadamente. La presente invención puede ser especialmente ventajosa para drogas que son esencialmente insolubles en agua, es decir, que tienen una solubilidad menor que 10 µg/ml aproximadamente. Se comprenderá que la solubilidad acuosa de muchos compuestos es dependiente del pH; en el caso de tales compuestos la solubilidad de interés en la presente es a un valor de pH fisiológicamente relevante, por ejemplo un valor de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8. Por consiguiente, en las diversas formas de realización, la droga tiene una solubilidad en agua, al menos en un punto en un rango de pH de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8, de menos de 100 µg/ml aproximadamente, por ejemplo menos que 30 µg/ml aproximadamente o menos que 10 µg/ml aproximadamente. A efectos ilustrativos, ABT-263 tiene una solubilidad en agua a pH 2 menor que 4 µg/ml.

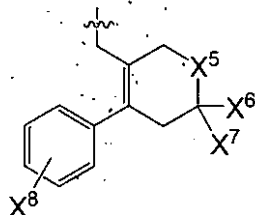
[0053] En una forma de realización, la composición comprende un compuesto de la Fórmula I definido previamente, o una sal, prodroga, sal de una prodroga o metabolito

farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

[0054] En una forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde X^3 es flúor.

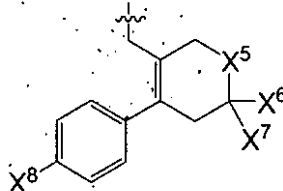
[0055] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde X^4 es morfolin-4-ilo.

[0056] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde R^0 es



donde X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ; X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo. A efectos ilustrativos, de acuerdo con esta forma de realización, X^5 puede ser CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 puede ser metilo y/o X^8 puede ser cloro.

[0057] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde R^0 es

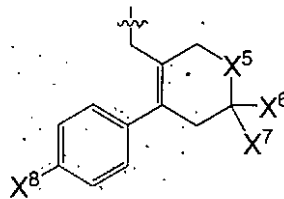


donde X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ; X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo. A efectos ilustrativos, de acuerdo con esta forma de realización, X^5 puede ser CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 puede ser metilo y/o X^8 puede ser cloro.

[0058] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde X^3 es flúor y X^4 es morfolin-4-ilo.

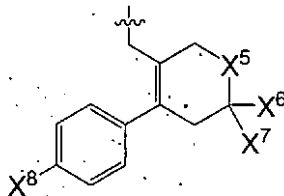
[0059] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I

donde X^3 es flúor y R^0 es



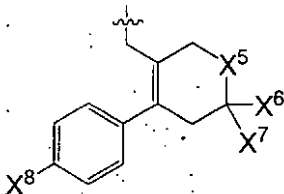
donde X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ; X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y X^8 es flúor, cloro, bromo o iodo. A efectos ilustrativos, de acuerdo con esta forma de realización, X^5 puede ser CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 puede ser metilo y/o X^8 puede ser cloro.

[0060] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde X^4 es morfolin-4-ilo y R^0 es



donde X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ; X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y X^8 es flúor, cloro, bromo o iodo. A efectos ilustrativos, de acuerdo con esta forma de realización, X^5 puede ser CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 puede ser metilo y/o X^8 puede ser cloro.

[0061] En aún otra forma de realización adicional, el compuesto es de la Fórmula I donde X^3 es flúor, X^4 es morfolin-4-ilo y R^0 es



donde X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ; X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y X^8 es flúor, cloro, bromo o iodo. A efectos ilustrativos, de acuerdo con esta forma de realización, X^5 puede ser CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 puede ser metilo y/o X^8 puede ser cloro.

[0062] Los compuestos de la Fórmula I pueden contener átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica en la configuración R o S; dichos compuestos pueden estar presentes como racematos o como un exceso de una configuración con respecto a la otra, por ejemplo en una relación enantiomérica de al menos 85:15 aproximadamente. El compuesto puede ser sustancialmente enantioméricamente puro, por ejemplo con una relación enantiomérica de al menos 95:5 aproximadamente o, en algunos casos, al menos 98:2 aproximadamente o al menos 99:1 aproximadamente.

[0063] Los compuestos de la Fórmula I pueden contener, como alternativa o además, dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, donde el término "Z" indica una configuración en donde los sustituyentes más grandes se encuentran del mismo lado de dicho enlace doble y el término "E" indica una configuración en donde los sustituyentes más grandes se encuentran sobre lados opuestos del enlace doble. Como alternativa, el compuesto puede estar presente como una mezcla de isómeros Z y E.

[0064] Los compuestos de la Fórmula I pueden existir, como alternativa o además, como tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos, en donde un protón se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen, a efectos ilustrativos, ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y semejantes.

[0065] En algunas formas de realización, un compuesto de la Fórmula I está presente en la composición en su forma de compuesto parental, solo o junto con una forma de sal o prodroga del compuesto.

[0066] Los compuestos de la Fórmula I pueden formar sales de adición ácida, sales de adición básica o zwitteriones. Las sales de los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición ácida son aquellas que derivan de la reacción de un compuesto de la Fórmula I con un ácido. Por ejemplo, en una composición de la invención se pueden utilizar sales que incluyen a las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato,

aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluensulfonato y undecanoato de un compuesto de Fórmula I. Se pueden usar asimismo las sales de adición básica que incluyen las que derivan de la reacción de un compuesto con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

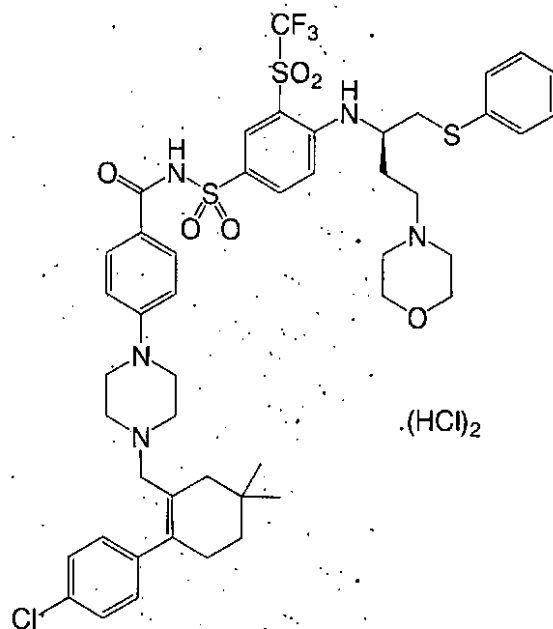
[0067] Un compuesto de la Fórmula I tiene típicamente más de un átomo de nitrógeno protonable y en consecuencia tiene la capacidad de formar sales de adición ácida con más de uno, por ejemplo entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 2, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2 o entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2, equivalentes de ácido por equivalente del compuesto.

[0068] El compuesto ABT-263 puede asimismo formar sales de adición ácida, sales de adición básica o zwitteriones. Las sales de ABT-263 se pueden preparar durante el aislamiento o después de la purificación del compuesto. Las sales de adición ácida derivadas de la reacción de ABT-263 con un ácido incluyen las que se enumeraron previamente. Se pueden usar asimismo las sales de adición básica que incluyen las enumeradas previamente. El compuesto ABT-263 tiene al menos dos átomos de nitrógeno protonables y en consecuencia tiene la capacidad de formar sales de adición ácida con más de uno, por ejemplo entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 2, entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2 o entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2, equivalentes ácido por equivalente del compuesto.

[0069] A efectos ilustrativos, en el caso de ABT-263, se pueden formar *di*-sales incluyendo, por ejemplo, las sales *di*-clorhidrato (*di*-HCl) y *di*-bromhidrato (*di*-HBr).

[0070] Por ejemplo, ABT-263 *di*-HCl, que tiene un peso molecular de 1047,5 g/mol y

está representado por la fórmula



se puede preparar mediante una variedad de procesos, por ejemplo un proceso que se puede describir de la siguiente manera.

[0071] La base libre de ABT-263 se prepara, a efectos ilustrativos, como se describe en el Ejemplo 1 de la publicación 135 citada precedentemente, cuya divulgación completa se incorpora en la presente a modo de referencia. Un peso adecuado de la base libre de ABT-263 se disuelve en acetato de etilo. Se agrega una solución de ácido clorhídrico en etanol (por ejemplo 4,3 kg aproximadamente de HCl en 80 g de EtOH) a la solución de ABT-263 en una cantidad que proporcionará al menos 2 moles de HCl por mol de ABT-263 y suficiente EtOH (al menos 20 volúmenes aproximadamente) para la cristalización de la sal *di*-HCl de ABT-263 resultante. La solución se calienta hasta aproximadamente 45°C con agitación y se agregan semillas como una lechada en EtOH. Después de aproximadamente 6 horas, se enfría la lechada resultante hasta aproximadamente 20°C sobre un período de 1 hora aproximadamente y se mezcla a dicha temperatura por aproximadamente 36 horas. La lechada se filtra para recuperar un sólido cristalino, que es un solvato en etanol de ABT-263 *di*-HCl. El secado de este sólido bajo vacío y nitrógeno con agitación suave por 8 días aproximadamente permitió obtener cristales

blancos desolvatados de ABT-263 *di*-HCl. Este material es adecuado para la preparación de una formulación de ABT-263 *di*-HCl de la presente invención.

[0072] El término "base libre" se usa por conveniencia en la presente para hacer referencia al compuesto parental, si bien se reconoce que el compuesto parental es, en términos estrictos, zwitteriónico y por ende no siempre se comporta como una verdadera base.

[0073] Tal como se indicó anteriormente, la base libre de ABT-263 se puede preparar por un proceso según se describe en el Ejemplo 1 de la publicación '135 citada anteriormente. El producto de este proceso es un sólido amorfo, vidrioso. A partir de este producto se puede preparar un polvo, por ejemplo por las técnicas de liofilización o precipitación. Un polvo con dichas características se puede utilizar como API para preparar una cápsula de la presente invención; sin embargo, generalmente se encontrará que es preferible usar como API una forma cristalina de base libre de ABT-263. Dichas formas cristalinas incluyen formas cristalinas libres de solvatos y solventes.

[0074] Los solvatos de base libre de ABT-263 se pueden preparar según se describe más adelante. La materia prima puede ser cualquier forma en estado sólido de base libre de ABT-263, incluyendo a la forma amorfa que se prepara de acuerdo con la publicación '135.

[0075] Se suspende una cantidad medida de base libre de ABT-263 (tal como se indicó, se puede utilizar cualquier forma en estado sólido) en cualquiera de varios solventes o mezclas de solventes, incluyendo de manera no taxativa, 2-propanol, 1-propanol, acetato de etilo/etanol 1:3 v/v, acetato de metilo/hexanos 1:1 v/v, cloroformo, metanol, 1,4-dioxano/hexanos 1:2 v/v, tolueno y benceno. La suspensión que se obtiene como resultado se agita a la temperatura ambiente, mientras se la protege de la luz. Luego de un período de tiempo suficiente como para permitir la solvatación de base libre de ABT-263 en cada caso, los cristales se cosechan por centrifugación con filtración. Los solvatos que se obtienen como resultado se pueden caracterizar por difracción de rayos X

en polvo (PXRD), por ejemplo usando a difractómetro G3000 (Inel Corp., Ardenay, Francia) equipado con un detector curvo sensible a la posición y óptica de haces paralelos. El difractómetro se hace operar con un tubo de cobre como ánodo (1,5 kW foco fino) a 40 kV y 30 mA. Un monocromador de germanio para el haz incidente provee radiación monocromática. El difractómetro se calibra usando un haz directo atenuado con intervalos de un grado. La calibración se controla usando como estándar de referencia posición de una línea del polvo de silicio (NIST 640c). El instrumento es controlado por una computadora usando el software Symphonix (Inel Corp., Ardenay, Francia) y los datos se analizan usando el software Jade (versión 6.5, Materiales Data, Inc., Livermore, CA). La muestra se carga sobre un soporte de muestra de aluminio y se nivela con un portaobjetos de vidrio.

[0076] La desolvatación de un solvato de acetato de etilo/etanol, por ejemplo por secado al aire, da una forma cristalina libre de solvente de la base libre de ABT-263. En la tabla 1 se da la lista de los picos de la PXRD para la Forma I de base libre de ABT-263. Se puede utilizar un patrón de PXRD con picos sustancialmente iguales a los que se indican allí para identificar a la base libre de ABT-263 cristalina, más en particular a la Forma I de la base libre de ABT-263. La expresión "sustancialmente iguales a los que se indican" en el contexto de la presente significa que tiene picos que no están desplazados más de aproximadamente $0,2^\circ 2\theta$ de la posición que se indica.

Tabla 1. Lista de picos de PXRD: cristal libre de solvente de la Forma I polimórfica de la base libre de ABT-263

Posición del pico (° 2 θ)
6,21
6,72
9,66
10,92
11,34
12,17
14,28
16,40
16,95
17,81
18,03
18,47
19,32
20,10
21,87

[0077] La desolvatación de la mayoría de los solvatos, incluyendo a los solvatos de 1-propanol, 2-propanol, metanol, benceno, tolueno, dioxano/hexanos, acetato de metilo/hexanos y cloroformo, da una forma cristalina libre de solvente de la base libre de ABT-263 que la PXRD muestra que es idéntica a la forma cristalina que se produce por desolvatación del solvato de acetato de etilo/etanol.

[0078] La desolvatación de los solvatos de piridina y anisol da una forma cristalina libre de solvente de la base libre de ABT-263 que la PXRD muestra que es diferente de la forma que se produce por desolvatación del solvato de acetato de etilo/etanol. La forma

cristalina derivada por desolvatación del solvato de piridina o anisol se denomina Forma II. En la Figura 2 se muestra un barrido hecho por PXRD de la Forma II de la base libre de ABT-263. En la tabla 2 se da la lista de los picos de la PXRD para la Forma II de la base libre de ABT-263. Se puede utilizar un patrón de PXRD con picos sustancialmente iguales a los que se indican allí para identificar a la base libre de ABT-263 cristalina, más en particular a la Forma II de la base libre de ABT-263.

Tabla 2. Lista de picos de PXRD: cristal libre de solvente de la Forma II polimórfica de la base libre de ABT-263

Posición del pico (° 2θ)
5,79
8,60
9,34
10,79
11,36
11,59
12,76
13,23
13,73
14,01
14,72
15,00
16,28
17,07
17,48
18,75
19,34
19,71
20,56
21,35

[0079] Los picos de la PXRD que sirven especialmente como diagnóstico de la Forma I de base libre de ABT-263, en particular para distinguir a la Forma I de la Forma II, incluyen a los picos a 6,21, 6,72, 12,17, 18,03 y 20,10° 2θ, en cada caso $\pm 0,2^\circ$ 2θ. En

una forma de realización, la Forma I de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener por lo menos un pico en cualquiera de una o más de dichas posiciones. En otra forma de realización, la Forma I de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener por lo menos un pico en cada una de dichas posiciones. En aún otra forma de realización, la Forma I de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener un pico en cada una de las posiciones que se muestran en la tabla 1.

[0080] Los picos de la PXRD que sirven especialmente como diagnóstico para la Forma II de la base libre de ABT-263, en particular para distinguir a la Forma II de la Forma I, incluyen a los picos a 5,79, 8,60, 12,76, 15,00 y 20,56° 2 θ , en cada caso $\pm 0,2^\circ$ 2 θ . En una forma de realización, la Forma II de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener por lo menos un pico en cualquiera de una o más de dichas posiciones. En otra forma de realización, la Forma II de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener por lo menos un pico en cada una de dichas posiciones. En aún otra forma de realización, la Forma II de la base libre de ABT-263 se caracteriza por tener un pico en cada una de las posiciones que se muestran en la tabla 2.

[0081] Cualquiera de las formas cristalinas de la base libre de ABT-263, incluyendo a las formas solvatadas, puede ser útil como API para la preparación de una cápsula de la presente invención. Sin embargo, para este propósito generalmente se prefieren las formas libres de solventes tales como la Forma I y la Forma II.

[0082] Los compuestos de la Fórmula I, y los métodos de preparación de dichos compuestos, se divulgan en la publicación 135 citada precedentemente y/o en la publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N°: 2007/0072860 citada precedentemente, cada una de las cuales se incorpora por completo en la presente a modo de referencia. Los términos para los sustituyentes usados en la presente se definen exactamente como en dichas publicaciones.

[0083] Los compuestos de la Fórmula I que contienen grupos -NH, -C(O)OH, -OH o -SH pueden estar unidos por los mismos a grupos formadores de prodrogas que se

pueden remover mediante procesos metabólicos *in vivo* para liberar el compuesto parental que contiene grupos -NH, -C(O)OH, -OH o -SH libres. También se pueden usar sales de prodrogas.

[0084] Sin tener en cuenta una teoría, se cree que la eficacia terapéutica de los compuestos de la Fórmula I se debe al menos en parte a su capacidad de unirse a un proteína de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2, Bcl-X_L o Bcl-w, de una manera que inhibe la acción anti-apoptótica de la proteína, por ejemplo por ocupación de la hendidura de unión BH3 de la proteína. En general, resultará deseable seleccionar un compuesto que tiene una gran afinidad de unión por una proteína de la familia Bcl-2, por ejemplo con una K_i no mayor que 5 nM aproximadamente, preferentemente no mayor que 1 nM aproximadamente.

[0085] Una composición como la provista en la presente que comprende cualquier compuesto específico divulgado en la publicación '135 esta contemplada expresamente como una forma de realización de la presente invención.

[0086] En una forma de realización más particular, la composición comprende N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino-3-((trifluorometil)sulfonil)bencensulfonamida (ABT-263) o una sal, prodroga, sal de una prodroga o un metabolito de la misma. En una forma de realización aún más particular, la composición comprende el compuesto parental ABT-263 (es decir, la base libre) o una sal, prodroga o sal de una prodroga del mismo. En una forma de realización aún más particular, la composición comprende la base libre de ABT-263 o una sal, por ejemplo una sal *bis*-, del mismo. En una forma de realización aún más particular, la composición comprende la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl.

[0087] La droga (es decir, un compuesto de la Fórmula I o una sal, prodroga, sal de una prodroga o un metabolito del mismo) está presente en la composición en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a

un sujeto que lo necesita de acuerdo con un régimen apropiado. Las cantidades de dosificación se expresan en la presente como cantidades de equivalentes de compuesto parental, a menos que el contexto indique lo contrario. Típicamente, una dosis unitaria (la cantidad administrada de una sola vez), que se puede administrar a una frecuencia apropiada, por ejemplo, dos veces por día a una vez por semana, comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1.000 mg, dependiendo del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de administración es una vez por día (q.d.), la dosis unitaria y dosis diaria son iguales. A efectos ilustrativos, por ejemplo cuando la droga es ABT-263, la dosis unitaria comprende típicamente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 1.000 mg, más típicamente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg, por ejemplo aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg. Cuando la composición comprende un recubrimiento de cápsula que encierra el sistema de droga-vehículo, la dosis unitaria se puede administrar en una sola cápsula o en una pequeña pluralidad de cápsulas, más típicamente entre 1 y aproximadamente 10 cápsulas.

[0088] Cuanto mayor es la dosis unitaria, más deseable se vuelve la selección de un vehículo que permita una concentración relativamente alta de la droga en solución en el mismo. Típicamente, la concentración de droga en el sistema de droga-vehículo es de al menos 10 mg/ml aproximadamente, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg/ml, pero sería aceptable o factible emplear concentraciones menores y mayores en casos específicos. A efectos ilustrativos, por ejemplo cuando la droga es ABT-263, la concentración de droga en diversas formas de realización es de al menos 10 mg/ml aproximadamente, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 400 mg/ml, o de al menos 20 mg/ml aproximadamente, por ejemplo, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 mg/ml, por ejemplo de

aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 125, aproximadamente 150 o aproximadamente 200 mg/ml.

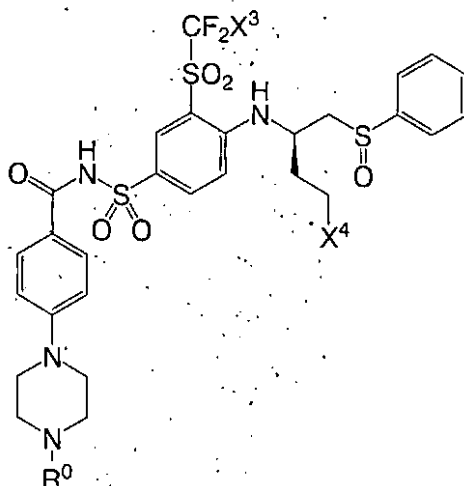
[0089] En una composición de la invención, la droga está "en solución" en el vehículo. Se comprenderá que esto significa que sustancialmente toda la droga está en solución, es decir, no hay una sustancial porción, por ejemplo no más de un 2% aproximadamente o no más de un 1% aproximadamente, de la droga en una forma sólida (por ejemplo, cristalina), ya sea dispersa, por ejemplo en la forma de una suspensión, o no. En términos prácticos, esto significa que la droga se debe formular normalmente a una concentración por debajo de su límite de solubilidad en el vehículo. Se comprenderá que el límite de solubilidad puede depender de la temperatura, por lo cual al seleccionar una concentración adecuada se debería tener en cuenta el rango de temperaturas a la cual la composición probablemente estará expuesta bajo las condiciones normales de almacenamiento, transporte y uso.

[0090] No solo la droga, sino también el antioxidante, están "disueltos" según se lo definió anteriormente, en el vehículo. Si el antioxidante es poco soluble en lípidos y se debe introducir al vehículo o al sistema de droga-vehículo en solución acuosa, para evitar la separación de fases puede ser necesario un tensioactivo, más en particular un tensioactivo no fosfolípido.

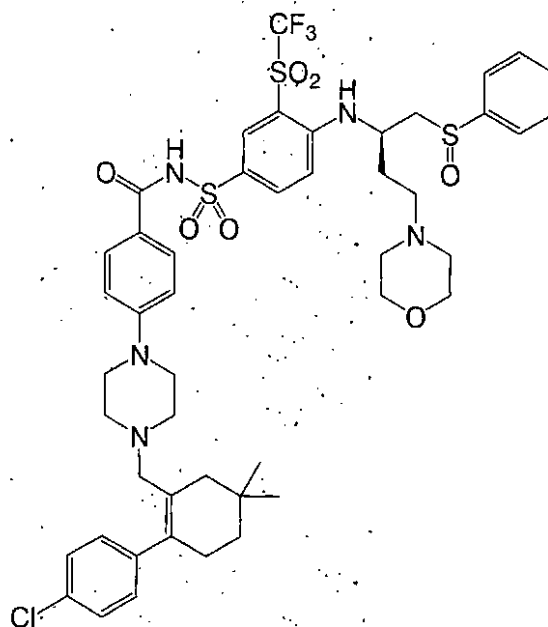
[0091] Un "antioxidante" o un compuesto con propiedades "antioxidantes" es un compuesto químico que previene, inhibe, reduce o retarda la oxidación de otro compuesto químico o la propia. Los antioxidantes pueden mejorar la estabilidad y la vida de estante de una formulación de lípidos según se la describe aquí, por ejemplo, previniendo, inhibiendo, reduciendo o retardando la oxidación del compuesto de fórmula I en la formulación.

[0092] El aumento de la estabilidad o la vida de estante se puede evaluar, por ejemplo, monitoreando la velocidad de la aparición o acumulación de sulfóxidos en la

formulación. El total de sulfóxidos se puede monitorear por muestreo y análisis repetitivo; como alternativa, en las muestras se pueden analizar más específicamente la presencia del sulfóxido producto de la degradación del compuesto de fórmula I, es decir, el compuesto con la fórmula



Donde X^3 , X^4 y R^0 son tal como se indicó anteriormente; o el sulfóxido producto de la degradación de ABT-263, con la fórmula



Se entenderá que la referencia aquí al sulfóxido producto de la degradación incluye a ambos diastereómeros en el estereocentro del átomo de azufre en el grupo sulfóxido.

[0093] Una "cantidad efectiva como antioxidante" de un antioxidante de los que se mencionan aquí es una cantidad que provee

- (a) una reducción sustancial (por ejemplo una reducción de por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 85% o por lo menos aproximadamente 90%) en la formación o acumulación de un producto de degradación, por ejemplo el sulfóxido producto de la degradación mencionado anteriormente, y/o
- (b) un sustancial aumento (por ejemplo, de por lo menos aproximadamente 30, por lo menos aproximadamente 60, por lo menos aproximadamente 90 o por lo menos aproximadamente 180 días) en el tiempo que demora el producto de degradación en alcanzar un nivel umbral,

en una formulación que contiene el antioxidante; en comparación con una formulación que no contiene antioxidante similar en todo lo demás. Se puede llevar a cabo un estudio de estabilidad ante el almacenamiento para determinar (a) la reducción de la formación o acumulación del producto de degradación o (b) el aumento del tiempo que demora un producto de degradación en alcanzar un nivel umbral en la formulación a cualquier temperatura o rango de temperaturas apropiados. Como ilustración, un estudio a aproximadamente 5°C puede ser indicativo de la estabilidad ante el almacenamiento en condiciones con refrigeración, un estudio a aproximadamente 20–25°C puede ser indicativo de la estabilidad ante el almacenamiento en condiciones ambientes típicas, y un estudio a aproximadamente 30°C o a una temperatura mayor puede ser útil en un estudio de envejecimiento acelerado. Como punto final se puede seleccionar cualquier nivel umbral apropiado del producto de degradación, por ejemplo en el rango entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 2% de la cantidad inicial del compuesto de fórmula I que esté presente:

[0094] En diversas formas de realización ilustrativas, el antioxidante se incluye en una cantidad efectiva para contener la degradación oxidativa de la droga

- (a) por debajo de aproximadamente 1% durante por lo menos aproximadamente 3

meses;

- (b) por debajo de aproximadamente 1% durante por lo menos aproximadamente 6 meses;
- (c) por debajo de aproximadamente 1% durante por lo menos aproximadamente 1 año;
- (d) por debajo de aproximadamente 0,5% durante por lo menos aproximadamente 3 meses;
- (e) por debajo de aproximadamente 0,5% durante por lo menos aproximadamente 6 meses; o
- (f) por debajo de aproximadamente 0,5% durante por lo menos aproximadamente 1 año;

en la formulación, cuando se la almacena en condiciones ambientes (*por ejemplo*, aproximadamente 20–25°C) en un recipiente sellado opaco a la luz ultravioleta, según se mide por ejemplo por la cantidad del sulfóxido producto de la degradación que hay presente al final del período de almacenamiento mencionado.

[0095] Los antioxidantes que se utilizan en las composiciones farmacéuticas son más típicamente agentes que inhiben la generación de especies oxidativas tales como oxígeno triplete o singulete, superóxidos, peróxido y radicales hidroxilo libres, o agentes que actúan como secuestrantes de dichas especies oxidativas al ser generadas. Los ejemplos de antioxidantes de dichas clases que se utilizan comúnmente incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de retinilo, tocoferol, galato de propilo, ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo. Los inventores de la presente descubrieron, sin embargo, que por lo menos algunos de los antioxidantes que se utilizan comúnmente no son efectivos para proteger a ABT-263 de una excesiva formación de sulfóxido en las formulaciones de líquido encapsulado que se describen del presente documento.

[0096] Por ejemplo, se ha descubierto que el BHA, agregado en entre un 0,2% en

Tabla 3. Efecto del BHA al 0,2% sobre la formación de sulfóxido a partir de la ABT-263 en una solución en IPT-253

[0097] Los antioxidantes que, por el contrario, han demostrado su eficacia son antioxidantes de calcógeno más pesado que se cree, sin tener en cuenta una teoría, funcionan primariamente como sustratos competitivos, es decir, como antioxidantes de "sacrificio", que son atacados preferencialmente por especies oxidativas protegiendo de esa manera a la droga contra una degradación excesiva.

[0098] En algunas realizaciones, el HCA comprende uno o más compuestos antioxidantes de fórmula II



n es 0, 1 ó 2;

Y^1 es S o Se;

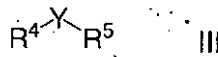
Y^2 es NHR^1 , OH o H, donde R^1 es alquilo o alquilcarbonilo;

Y^3 es $COOR^2$ o CH_2OH , donde R^2 es H o alquilo; y

R^3 es H o alquilo;

donde los grupos alquilo opcionalmente están sustituidos de manera independiente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, amino y alquilcarbonilamino; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o, donde Y^1 es S y R^3 es H, un dímero $-S-S-$ de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho dímero.

[0099] En otras formas de realización, el HCA es un compuesto antioxidante de fórmula III:



donde

Y es S, Se o S-S; y

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo y $(CH_2)_nR^6$, donde n es 0-10 y R^6 es arilcarbonilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxilo o alquilo sustituido con CHR^7R^8 , donde R^7 y R^8 son independientemente CO_2R^9 , CH_2OH , hidrógeno o NHR^{10} , donde R^9 es H, alquilo, alquilo o arilalquilo sustituido y R^{10} es hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo o alcoxycarbonilo.

[0100] Un sustituyente "alquilo" o un grupo "alquilo" o "alcoxilo" que forman parte de un sustituyente de acuerdo con la fórmula II o la fórmula III son grupos que tienen entre 1 y aproximadamente 18 átomos de carbono y que pueden consistir en una cadena recta o ramificada.

[0101] Un grupo "arilo" que forma parte de un sustituyente de acuerdo con la fórmula III es un grupo fenilo, no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcóxido o alquilo.

[0102] En algunas realizaciones, R^1 en la fórmula II es un alquilo C_{1-4} (por ejemplo,

metilo o etilo) o (alquilo C_{1-4}) carbonilo (por ejemplo, acetilo).

[0103] En algunas realizaciones, R^2 en la fórmula II es H o un alquilo C_{1-18} , por ejemplo, metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo o *t*-butilo), octilo (por ejemplo, *n*-octilo o 2-etilhexilo), dodecilo (por ejemplo, laurilo), tridecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo (por ejemplo, estearilo).

[0104] R^3 típicamente es H o un alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo o etilo).

[0105] El HCA puede ser, por ejemplo, un aminoácido natural o sintético o un derivado de éste, tal como un éster alquílico o un derivado de N-acilo, o una sal de dicho aminoácido o derivado. Cuando el aminoácido o el derivado de éste derivan de una fuente natural, típicamente tienen la configuración L; sin embargo, ha de comprenderse que, de ser necesario, pueden emplearse los isómeros D y las mezclas de isómeros D y L.

[0106] Los ejemplos no limitativos de HCA útiles en la presente documentación incluyen β -alquilmercaptocetonas, cisteína, cistina, homocisteína, metionina, ácido tioglúcolico, ácido tiopropiónico, tioglicerol, selenocisteína, selenometionina y sales, ésteres, amidas y tioéteres de ésta, y combinaciones de los anteriores. Más particularmente, uno o más HCA pueden seleccionarse del siguiente grupo: N-acetilcisteína, butil éster de N-acetilcisteína, dodecil éster de N-acetilcisteína, etil éster de N-acetilcisteína, metil éster de N-acetilcisteína, octil éster de N-acetilcisteína, propil éster de N-acetilcisteína, estearil éster de N-acetilcisteína, tetradecil éster de N-acetilcisteína, tridecil éster de N-acetilcisteína, N-acetilmetionina, butil éster de N-acetilmetionina, dodecil éster de N-acetilmetionina, etil éster de N-acetilmetionina, metil éster de N-acetilmetionina, octil éster de N-acetilmetionina, propil éster de N-acetilmetionina, estearil éster de N-acetilmetionina, tetradecil éster de N-acetilmetionina, tridecil éster de N-acetilmetionina, N-acetilselenocisteína, butil éster de N-acetilselenocisteína, dodecil éster de N-acetilselenocisteína, etil éster de N-acetilselenocisteína, metil éster de N-acetilselenocisteína, octil éster de N-acetilselenocisteína, propil éster de N-

acetilselenocisteína, estearil éster de N-acetilselenocisteína, tetradecil éster de N-acetilselenocisteína, tridecil éster de N-acetilselenocisteína, N-acetilselenometionina, butil éster de N-acetilselenometionina, dodecil éster de N-acetilselenometionina, etil éster de N-acetilselenometionina, metil éster de N-acetilselenometionina, octil éster de N-acetilselenometionina, propil éster de N-acetilselenometionina, estearil éster de N-acetilselenometionina, tetradecil éster de N-acetilselenometionina, tridecil éster de N-acetilselenometionina, cisteína, butil éster de cisteína, dodecil éster de cisteína, etil éster de cisteína, metil éster de cisteína, octil éster de cisteína, propil éster de cisteína, estearil éster de cisteína, tetradecil éster de cisteína, tridecil éster de cisteína, cistina, dibutil éster de cistina, di(dodecil) éster de cistina, dietil éster de cistina, dimetil éster de cistina, dioctil éster de cistina, dipropil éster de cistina, diestearil éster de cistina, di(tetradecil) éster de cistina, di(tridecil) éster de cistina, N,N-diacetilcistina, dibutil éster de N,N-diacetilcistina, dietil éster de N,N-diacetilcistina, di(dodecil) éster de N,N-diacetilcistina, dimetil éster de N,N-diacetilcistina, dioctil éster de N,N-diacetilcistina, dipropil éster de N,N-diacetilcistina, diestearil éster de N,N-diacetilcistina, di(tetradecil) éster de N,N-diacetilcistina, di(tridecil) éster de N,N-diacetilcistina, tiodiglicolato de dibutilo, tiodipropionato de dibutilo, tiodiglicolato de di(dodecilo), tiodipropionato de di(dodecilo), tiodiglicolato de dietilo, tiodipropionato de dietilo, tiodiglicolato de dimetilo, tiodipropionato de dimetilo, tiodiglicolato de dioctilo, tiodipropionato de dioctilo, tiodiglicolato de dipropilo, tiodipropionato de dipropilo, tiodiglicolato de diestearilo, tiodipropionato de diestearilo, tiodiglicolato de di(tetradecilo), tiodipropionato de di(tetradecilo), homocisteína, butil éster de homocisteína, dodecil éster de homocisteína, etil éster de homocisteína, metil éster de homocisteína, octil éster de homocisteína, propil éster de homocisteína, estearil éster de homocisteína, tetradecil éster de homocisteína, tridecil éster de homocisteína, metionina, butil éster de metionina, dodecil éster de metionina, etil éster de metionina, metil éster de metionina, octil éster de metionina, propil éster de metionina, estearil éster de metionina, tetradecil éster de metionina, tridecil éster de metionina, S-metilcisteína, butil éster de S-

metilcisteína, dodecil éster de S-metilcisteína, etil éster de S-metilcisteína, metil éster de S-metilcisteína, octil éster de S-metilcisteína, propil éster de S-metilcisteína, estearil éster de S-metilcisteína, tetradecil éster de S-metilcisteína, tridecil éster de S-metilcisteína, selenocisteína, butil éster de selenocisteína, dodecil éster de selenocisteína, etil éster de selenocisteína, metil éster de selenocisteína, octil éster de selenocisteína, propil éster de selenocisteína, estearil éster de selenocisteína, tetradecil éster de selenocisteína, tridecil éster de selenocisteína, selenometionina, butil éster de selenometionina, dodecil éster de selenometionina, etil éster de selenometionina, metil éster de selenometionina, octil éster de selenometionina, propil éster de selenometionina, estearil éster de selenometionina, tetradecil éster de selenometionina, tridecil éster de selenometionina, ácido tioglicólico, ácido tiopropiónico, tioglicerol, isómeros de éstos y mezclas de dichos isómeros, y sales de éstos.

[0107] Las sales de los compuestos HCA pueden ser sales de adición ácida, tales como las sales de acetato, de adipato, de alginato, de bicarbonato, de citrato, de aspartato, de benzoato, de bencenosulfonato (besilato), de bisulfato, de butirato, de canforato, de canforsulfonato, de digluconato, de formato, de fumarato, de glicerofosfato, de glutamato, de hemisulfato, de heptanoato, de hexanoato, de clorhidrato, de bromhidrato, de iodhidrato, de lactobionato, de lactato, de maleato, de mesitilenosulfonato, de metanosulfonato, de naftilenosulfonato, de nicotinato, de oxalato, de pamoato, de pectinato, de persulfato, de fosfato, de picrato, de propionato, de succinato, de tartrato, de tiocianato, de triclороacetato, de trifluoroacetato, de paratoluenosulfonato o de undecanoato. En una realización particular, la sal de iodhidrato de uno de los compuestos mencionados individualmente con anterioridad está presente en la composición en una cantidad eficaz como antioxidante.

[0108] Sin limitar la invención a una teoría, generalmente se cree que los antioxidantes que contienen chalcógenos pesados, tales como los mencionados a modo de ejemplo con anterioridad, protegen el compuesto activo al poder ser oxidados con

mayor facilidad, por lo que pueden ser oxidados con preferencia con relación al compuesto de droga. En general, con el objeto de proveerle un grado de protección aceptable al compuesto de droga a través de este modo de operación, un antioxidante de Fórmula II o Fórmula III debe estar presente en una cantidad sustancial, por ejemplo, en una relación molar respecto del compuesto de droga de al menos aproximadamente 1:10. En algunas realizaciones, la relación molar entre el antioxidante y el compuesto de droga es de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 2:1, por ejemplo, entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1.5:1. Algunas veces, se obtendrán los mejores resultados cuando la relación molar sea de aproximadamente 1:1, es decir, entre aproximadamente 8:10 y aproximadamente 10:8.

[0109] Este requerimiento típico para una concentración de antioxidante relativamente alta en la formulación restringe tanto la selección del antioxidante como la selección de los otros componentes de la formulación. En particular, se debe seleccionar un sistema de vehículo que sea capaz de disolver no sólo al agente activo sino también al antioxidante, en una cantidad eficaz como antioxidante. Un especialista en el arte puede seleccionar un vehículo lipídico adecuado, que puede comprender un solo material lipídico o una mezcla de dos o más de tales materiales, por medio de pruebas de solubilidad de rutina basadas en la presente divulgación.

[0110] A pesar de la eficacia antioxidante de los antioxidantes que contienen azufre de la Fórmula II o de la Fórmula III, los inventores de la presente han encontrado que, a relaciones molares de aproximadamente 1:1, dichos antioxidantes tienden a dar como resultado soluciones que se vuelven turbias con el almacenamiento, cuando se usa ABT-263 en la forma de su base libre. Para las soluciones que contienen ABT-263 en la forma de su sal *di*-HCl, esta tendencia está ausente o al menos no es tan marcada.

[0111] Sin embargo, en aún otro descubrimiento inesperado, se ha encontrado que la base libre de ABT-263 es menos susceptible a la formación de sulfóxido que ABT-263 *di*-HCl cuando se formula en una solución de lípido (pero en ausencia de antioxidante),

como se muestra en la Tabla 6 (véase el Ejemplo 3 más adelante en la presente). El sistema de solventes en la solución A es Phosal 53 MCT™/etanol, 9:1 v/v; y en la solución B es Labrafil M 1944 CS™/ácido oleico/Polysorbate 80, 30%/40%/30% en peso. (Labrafil M 1944 CS™ de Gattefossé contiene monooleato de polioxietilenglicerilo.) El estudio de tres semanas se condujo a 40°C sin purga con nitrógeno del espacio libre superior.

[0112] Con el fin de aprovechar el hallazgo inesperado que ABT-263 es menos susceptible a la formación de sulfóxido en su forma de base libre que en su forma de sal, los inventores de la presente han elegido trabajar con una clase diferente de antioxidantes que contienen azufre, es decir, antioxidantes inorgánicos de las clases de sulfito, bisulfito, metabisulfito y tiosulfato. Hay un factor de complicación adicional: estos antioxidantes son poco solubles en lípidos, por lo que es necesario introducirlos en los vehículos o los sistemas de drogas-vehículos en soluciones acuosas. La presencia del agua promueve la formación de sulfóxidos en las soluciones de ABT-263, lo cual es precisamente el efecto que se desea minimizar. Para restringir la cantidad de agua agregada, en una realización de la presente invención, los antioxidantes poco solubles en lípidos se agregan en concentraciones mucho menores que las que proveen una equivalencia molar a la concentración de ABT-263.

[0113] Cuando se usa un antioxidante poco soluble en lípidos, tal como un antioxidante de sulfito, de bisulfito, de metabisulfito o de tiosulfato, en el sistema de droga-vehículo se lo acompaña con agua en una cantidad que no excede aproximadamente 1% en peso, por ejemplo, de entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,8% en peso. La cantidad de dicho antioxidante que puede introducirse en una cantidad de agua tan reducida típicamente no excede aproximadamente 0,2% en peso, y por ejemplo, es una cantidad de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,2% o de entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,15% con relación al peso del sistema de droga-vehículo.

[0114] Para minimizar la cantidad de agua agregada a la formulación, resulta

deseable proveer el antioxidante en forma de una solución madre acuosa relativamente concentrada que, por ejemplo, contiene al menos aproximadamente 10% en peso del antioxidante. Sin embargo, se ha descubierto que cuando se usa una solución madre excesivamente concentrada (por ejemplo, con una concentración de aproximadamente 20% o más), esto puede resultar en la precipitación indeseable de sólidos en la formulación. Las concentraciones apropiadas del antioxidante en la solución madre típicamente son de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 18%, a modo de ejemplo, de aproximadamente 15% en peso.

[0115] Las sales de sodio y potasio de los sulfitos, de los bisulfitos, de los metabisulfitos y de los tiosulfatos son antioxidantes útiles de acuerdo con la presente realización, más particularmente los metabisulfitos de sodio y de potasio.

[0116] Para minimizar aun más la formación de sulfóxidos, opcionalmente se agrega un agente quelante como el EDTA o una sal de éste (por ejemplo, EDTA de disodio o EDTA de calcio y disodio), por ejemplo, en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% y aproximadamente 0,02% en peso del sistema de droga-vehículo. El EDTA puede agregarse como una solución madre acuosa de la misma manera que el antioxidante. Si se desea, el antioxidante y el EDTA se pueden agregar como componentes de la misma solución madre. Los agentes quelantes secuestran los iones metálicos que pueden promover la degradación oxidativa.

[0117] Sorprendentemente, a las concentraciones de antioxidante muy bajas contempladas en la presente (típicamente la relación molar del antioxidante pobremente soluble en lípidos a ABT-263 de acuerdo con la presente forma de realización no es mayor que 1:20 aproximadamente), se ha encontrado que la formación de sulfóxido permanece dentro de límites aceptables, como se ilustra en el Ejemplo 12 de la presente.

[0118] La formación de sulfóxidos puede minimizarse en una mayor extensión seleccionando ingredientes para la formulación que tengan un valor de peróxido bajo. El valor de peróxido es una propiedad bien establecida de los excipientes farmacéuticos, y

generalmente se lo expresa (como en la presente documentación) en unidades que corresponden a miliequivalentes de peróxidos por kilogramo de excipiente (meq/kg). Algunos excipientes inherentemente tienen un valor de peróxido bajo, pero otros, por ejemplo, aquellos que contienen ácidos grasos insaturados, tales como unidades de oleílo y/o cadenas de polioxietileno, pueden ser fuentes de peróxidos. En el caso del polisorbato 80, por ejemplo, resulta preferible seleccionar una fuente de polisorbato 80 que tiene un valor de peróxido que no es mayor que aproximadamente 5, por ejemplo, no más de aproximadamente 2. Las fuentes apropiadas incluyen Crillet 4HP™ y Tween 80™ súper refinado, ambos disponibles en Croda.

[0119] El vehículo es "sustancialmente no acuoso", es decir, sin agua, o con una cantidad de agua suficientemente pequeña como para ser, en términos prácticos, esencialmente no perjudicial para el rendimiento o las propiedades de la composición. Típicamente, el vehículo comprende entre cero y menos que un 5% en peso aproximadamente de agua. Se comprenderá que determinados ingredientes de utilidad en la presente pueden unirse a pequeñas cantidades de agua sobre o dentro de sus moléculas o estructuras supramoleculares; dicha agua unida, si está presente, no afecta el carácter "sustancialmente no acuoso" del vehículo según se define en la presente. Aún más, como se indicó previamente, el uso de un antioxidante pobremente soluble en lípidos requiere de la adición de una pequeña cantidad de agua (no más de un 1% en peso aproximadamente del sistema de droga-vehículo); nuevamente, esto no afecta el carácter "sustancialmente no acuoso" del vehículo como se define en la presente.

[0120] En algunas realizaciones, el vehículo comprende uno o más materiales basados en glicéridos. Los materiales basados en glicéridos apropiados incluyen, sin limitaciones, mono, di y triglicéridos de cadenas medianas a largas. En la presente documentación, el término "cadena mediana" hace referencia a cadenas hidrocarbonadas que individualmente no tienen menos de aproximadamente 6 y no tienen más de aproximadamente 12 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, cadenas entre C₆ y

C₁₀. Por ende, los materiales basados en glicéridos que comprenden cadenas caprílicas y cápricas, por ejemplo, los mono, di y/o triglicéridos caprílicos/cápricos, son ejemplos de materiales basados en glicéridos "de cadena mediana" de acuerdo con la presente documentación. En la presente documentación, el término "cadena larga" hace referencia a cadenas hidrocarbonadas que individualmente tienen al menos aproximadamente 12 átomos de carbono, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 18, incluyendo, por ejemplo, cadenas de laurilo, de miristilo, de cetilo, de estearilo, de oleílo, de linoleílo y de linolenilo. Los grupos hidrocarbonados de cadenas medianas a largas en los materiales basados en glicéridos pueden estar saturados o mono o poliinsaturados.

[0121] En una realización, el vehículo comprende un material basado en un triglicérido de cadena mediana y/o de cadena larga. Un ejemplo apropiado de un material basado en un triglicérido de cadena mediana es un producto basado en un triglicérido caprílico/cáprico, tal como, por ejemplo, Captex 355 EP™ de Abitec Corp., y los productos sustancialmente equivalentes a éste. Los ejemplos apropiados de triglicéridos de cadenas largas incluyen cualquier aceite vegetal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, los aceites de canola, de coco, de maíz, de semilla de algodón, de semilla de lino, de oliva, de palma, de maní, de cártamo, de sésamo, de soja y de girasol, y las mezclas de estos aceites. También pueden usarse aceites de origen animal, particularmente aquellos originados en animales marinos, incluyendo, por ejemplo, aceite de pescado.

[0122] Un sistema de vehículo que ha demostrado ser de particular utilidad en la solubilización de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I y de (b) una cantidad eficaz como antioxidante de un antioxidante de calcógeno más pesado, comprende dos componentes esenciales: un fosfolípido y un agente solubilizante farmacéuticamente aceptable para el fosfolípido. Ha de comprenderse que la referencia en singular a un (o el) fosfolípido, a un agente solubilizante o a otro ingrediente de la formulación en la presente documentación incluye el plural, por lo que en la presente

documentación se contemplarán expresamente, por ejemplo, mezclas de más de un fosfolípido y uno o más agentes solubilizantes. El agente solubilizante o la combinación del agente solubilizante y el fosfolípido también sirven para solubilizar la droga y el antioxidante, aunque en el vehículo opcionalmente hay presentes otros ingredientes para el transporte, tales como un agente tensioactivo o un alcohol, por ejemplo, etanol, ingredientes que, bajo determinadas circunstancias, pueden permitir mejorar la solubilización de la droga y del antioxidante.

[0123] Podrá usarse cualquier fosfolípido o mezcla de fosfolípidos apropiada. En general, estos fosfolípidos son ésteres de ácido fosfórico que, al hidrolizarse el ácido fosfórico, resultan en uno o más ácidos grasos, un alcohol y una base nitrogenada. Los fosfolípidos farmacéuticamente aceptables pueden incluir, sin limitaciones, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas y fosfatidiletanolaminas. En una realización, la composición comprende fosfatidilcolina derivada, por ejemplo, de lecitina natural. Puede usarse cualquier fuente de lecitina, incluyendo fuentes animales, tales como la yema de huevo, pero generalmente se prefieren las fuentes vegetales. La soja es una fuente de lecitina particularmente rica que puede proveer la fosfatidilcolina para usar en la presente invención.

[0124] Ilustrativamente, una cantidad apropiada del fosfolípido es de entre aproximadamente 15% y aproximadamente 75%, por ejemplo, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 60% en peso del vehículo, aunque, en situaciones particulares, pueden ser útiles cantidades mayores o menores.

[0125] Los ingredientes útiles como componentes del agente solubilizante no se hallan particularmente limitados y dependerán en alguna medida de la droga y del antioxidante y de la concentración deseada de cada uno y del fosfolípido. En una realización, el agente solubilizante comprende uno o más glicoles, uno o más glicólicos y/o uno o más materiales basados en glicéridos.

[0126] En general, los glicoles solamente son adecuados para las formulaciones no

encapsuladas o cuando se debe usar un recubrimiento de cápsula blando, y tienden a ser incompatibles con los recubrimientos duros, tales como los recubrimientos de gelatina duros. Los glicoles apropiados incluyen propilenglicoles y polietilenglicoles (PEG) que tienen pesos moleculares de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1000 g/mol, por ejemplo, PEG-400, que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 400 g/mol. Estos glicoles pueden conferirle una solubilidad relativamente alta a la droga; sin embargo, el potencial de degradación oxidativa de la droga puede aumentar cuando se la disuelve en un vehículo que comprende glicoles como los mencionados, por ejemplo, debido a la tendencia de los glicoles a producir superóxidos, peróxidos y/o radicales hidroxilo libres. Cuanto mayor es el contenido de glicol del vehículo, mayor puede ser la tendencia a la degradación de una droga químicamente inestable. Por lo tanto, en una realización, hay glicoles presentes en una cantidad total de glicol de al menos aproximadamente 1% pero menor que aproximadamente 50%, por ejemplo, menor que aproximadamente 30%, menor que aproximadamente 20%, menor que aproximadamente 15% o menor que aproximadamente 10% en peso del vehículo. En otra realización, el vehículo sustancialmente no comprende nada de glicol.

[0127] Los glicólidos son glicoles, tales como el propilenglicol o el PEG, esterificados con uno o más ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos grasos de cadenas medianas a largas. Los ejemplos adecuados incluyen productos de monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol y dilaurato de propilenglicol tales como, por ejemplo, Capmul PG-8™, Capmul PG-12™ y Capmul PG-2L™ respectivamente de Abitec Corp. y productos sustancialmente equivalentes de los mismos.

[0128] Los materiales basados en glicéridos apropiados para usar en combinación con un fosfolípido incluyen, sin limitaciones, los mencionados con anterioridad. Cuando haya presentes uno o más materiales basados en glicéridos como el componente más importante del agente solubilizante, la cantidad total apropiada de glicéridos será una cantidad eficaz para solubilizar el fosfolípido, y en combinación con otros componentes

del vehículo, será eficaz para mantener la droga y antioxidante en la solución. Por ejemplo, los materiales de glicéridos, tales como mono, di y triglicéridos de cadena mediana y/o de cadena larga, más típicamente mono, di y triglicéridos de cadena mediana, pueden comprender una cantidad total de glicéridos de entre aproximadamente 5% y aproximadamente 70%, por ejemplo entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% o entre aproximadamente 25% y aproximadamente 50%, en peso del vehículo, aunque puede ser útil el empleo de cantidades mayores y menores en situaciones particulares. En una forma de realización, el líquido encapsulado comprende entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30%, por ejemplo entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25%, en peso de triglicéridos de cadena mediana y entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30%, por ejemplo entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25%, en peso de mono- y diglicéridos de cadena mediana.

[0129] Se pueden incluir agentes solubilizantes adicionales, distintos de glicoles, glicólidos o materiales de glicéridos, si se desea. En casos específicos, estos agentes, por ejemplo, los solventes basados en amidas N-sustituidas, tales como la dimetilformamida (DMF) y la N,N-dimetilacetamida (DMA), pueden contribuir a incrementar el límite de solubilidad de la droga en el vehículo, con lo que permiten obtener una carga incrementada de droga. Sin embargo, los vehículos útiles generalmente les confieren una solubilidad apropiada a las drogas de interés en la presente documentación, que son pequeñas moléculas pequeñas, sin los agentes adicionales mencionados.

[0130] Aun cuando haya presente una cantidad de un material basado en un glicol, en un glicólido o en un glicérido que sea suficiente para solubilizar el fosfolípido, la solución de vehículo y/o el sistema de droga-vehículo resultantes podrán ser más bien viscosos, y su manipulación tenderá a ser difícil o inconveniente. En estos casos, podrá resultar deseable incluir un agente reductor de la viscosidad en el vehículo, en una cantidad eficaz para proveer una viscosidad aceptablemente baja. Un ejemplo de un agente de este tipo

es un alcohol, más particularmente el etanol, que preferiblemente se introduce en una forma que está sustancialmente libre de agua, por ejemplo, etanol al 99%, alcohol USP deshidratado o etanol absoluto. Sin embargo, generalmente deberían evitarse las concentraciones excesivamente elevadas de etanol. Esto es particularmente verdadero, por ejemplo, cuando el sistema de droga-vehículo ha de ser administrado en una cápsula de gelatina, debido a la tendencia de las concentraciones de etanol relativamente elevadas de provocar una falla mecánica en la cápsula. En general, las cantidades apropiadas de etanol son de entre 0% y aproximadamente 25%, por ejemplo, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% o entre aproximadamente 3% y aproximadamente 15% en peso del vehículo. Los glicoles, tales como propilenglicol o PEG y mono- y diglicéridos de cadena mediana (por ejemplo mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos) también pueden ser de ayuda para disminuir la viscosidad; cuando el sistema de droga-vehículo será encapsulado en una cápsula dura tal como una cápsula de gelatina dura, los mono- y diglicéridos de cadena mediana son de particular utilidad en este sentido.

[0131] Opcionalmente, el vehículo también comprende un agente tensioactivo no fosfolipídico farmacéuticamente aceptable. Aquellos versados en la técnica han de poder seleccionar un agente tensioactivo apropiado para usar en una composición de la invención, basándose en la información provista. Dicho agente tensioactivo puede cumplir varias funciones incluyendo, por ejemplo, mejorar la dispersión del líquido encapsulado luego de su liberación de la cápsula en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal. Así, en una forma de realización el agente tensioactivo no fosfolipídico es un agente dispersante y/o emulsionante que mejora la dispersión y/o la emulsión del contenido de la cápsula contents en el líquido gastrointestinal real o simulado. A efectos ilustrativos, se puede incluir un agente tensioactivo tal como un polisorbato (sorbitán éster de polioxietileno), por ejemplo, polisorbato 80 (disponible, por ejemplo, como Tween 80™ de Uniqema), en una cantidad de entre 0% y 30% aproximadamente, por ejemplo entre

aproximadamente 7% y aproximadamente 30% o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25%, en peso del vehículo. En algunas realizaciones, tal agente tensioactivo se incluye en una cantidad de entre 0% y aproximadamente 5%, por ejemplo, entre 0% y aproximadamente 2% o entre 0% y aproximadamente 1% en peso del vehículo.

[0132] Convenientemente, hay productos premezclados disponibles que contienen una combinación apropiada de fosfolípidos + agentes solubilizantes y que pueden usarse en las composiciones de la presente invención. Los productos premezclados que contienen fosfolípidos + agentes solubilizantes pueden ser ventajosos para facilitar en mayor medida la preparación de las presentes composiciones.

[0133] Un ejemplo ilustrativo de un producto premezclado con fosfolípidos + un agente solubilizante es Phosal 50 PG™, disponible en Phospholipid GmbH, Alemania, que comprende, en peso, no menos de 50% de fosfatidilcolina, no más de 6% de lisofosfatidilcolina, aproximadamente 35% de propilenglicol, aproximadamente 3% de mono y diglicéridos de aceite de cártamo, aproximadamente 2% de ácidos grasos de soja, aproximadamente 2% de etanol y aproximadamente 0,2% de palmitato de ascorbilo.

[0134] Otro ejemplo ilustrativo es Phosal 53 MCT™, también disponible en Phospholipid GmbH, que contiene, en peso, no menos de 53% de fosfatidilcolina, no más de 6% de lisofosfatidilcolina, aproximadamente 29% de triglicéridos de cadena mediana, 3-6% (típicamente aproximadamente 5%) de etanol, aproximadamente 3% de mono y diglicéridos de aceite de cártamo, aproximadamente 2% de ácido oleico y aproximadamente 0,2% de palmitato de ascorbilo (composición de referencia). Un producto que tiene la composición anterior o una composición sustancialmente equivalente, ya sea uno comercializado bajo la marca comercial Phosal 53 MCT™ u otra, se conoce genéricamente en la presente documentación como "fosfatidilcolina + triglicéridos de cadena mediana 53/29". En la presente documentación, un producto que tiene "una composición sustancialmente equivalente" hace referencia a un producto que

tiene una composición suficientemente similar a la de la composición de referencia en su lista de ingredientes y en las cantidades relativas de dichos ingredientes, que no presenta una diferencias prácticas en sus propiedades con relación al uso que se le da al producto de acuerdo con la presente documentación.

[0135] Aun otro ejemplo ilustrativo es Lipoid S75™, disponible en Lipoid GmbH, que contiene no menos de 70% en peso de fosfatidilcolina en un sistema solubilizante. Este producto puede someterse a una mezcla adicional con triglicéridos de cadena mediana, por ejemplo, una mezcla 30/70 peso/peso, para proveer un producto ("Lipoid S75™ MCT") que contiene, en peso, no menos de 20% de fosfatidilcolina, 2-4% de fosfatidiletanolamina, no más de 1,5% de lisofosfatidilcolina y 67-73% de triglicéridos de cadena mediana.

[0136] Aun otro ejemplo ilustrativo es Phosal-50 SA+™, disponible en Phospholipid GmbH, que contiene, en peso, no menos de 50% de fosfatidilcolina y no más de 6% de lisofosfatidilcolina, en un sistema solubilizante que comprende aceite de cártamo y otros ingredientes.

[0137] El componente de fosfatidilcolina de cada uno de estos productos premezclados deriva de lecitina de soja. Pueden obtenerse productos con composiciones sustancialmente equivalentes en otros proveedores.

[0138] Un producto premezclado, tal como Phosal 50 PG™, Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT o Phosal 50 SA+™, puede constituir en algunas formas de realización sustancialmente todo el sistema de vehículo (distinto del antioxidante provisto en la presente). En otras formas de realización, hay ingredientes adicionales, por ejemplo mono- y/o diglicéridos de cadena mediana, etanol (además del que pudiera estar presente en el producto premezclado), un agente tensioactivo no fosfolipídico tal como polisorbato 80, polietilenglicol y/u otros ingredientes. De estar presentes, estos ingredientes adicionales típicamente se incluyen tan solo en cantidades menores. Ilustrativamente, la fosfatidilcolina + los triglicéridos de cadena mediana 53/29 pueden incluirse en el vehículo

en una cantidad de aproximadamente entre 50% y 100%, por ejemplo, aproximadamente entre 80% y 100% en peso del vehículo.

[0139] Algunos productos premezclados, incluyendo Phosal 50 PG™ y Phosal 53 MCT™, contienen una cantidad pequeña de palmitato de ascorbilo, un antioxidante que no cumple con la definición de un antioxidante de calcógeno más pesado indicada en la presente. La presencia de palmitato de ascorbilo o de otro antioxidante que no es un calcógeno más pesado no es perjudicial en términos generales, pero si se desea se puede usar un producto premezclado sin dicho antioxidante como el vehículo en la presente.

[0140] En algunas formas de realización de la invención, el sistema de droga-vehículo es dispersable en una fase acuosa para formar una dispersión líquida sustancialmente no transparente, no gelificante. El especialista en el arte puede comprobar fácilmente esta propiedad, por ejemplo por adición de 1 parte del sistema de droga-vehículo y aproximadamente 20 partes de agua con agitación a temperatura ambiente y evaluación del comportamiento de gelificación y transparencia de la dispersión resultante. Las composiciones que contienen a los ingredientes en las cantidades relativas indicadas en la presente en general pasarán dicha prueba, es decir, la de formar una dispersión líquida que no se gelifique y que sea sustancialmente no transparente. En las formas de realización "no gelificantes", la composición no contiene un agente promotor de la gelificación en una cantidad eficaz para promover la gelificación. Si se desea un comportamiento de gelificación, se puede agregar un agente tal. Se cree que se forma una dispersión "sustancialmente no transparente" en el momento de mezclar una fase acuosa con una composición de la invención que contiene cualquier cantidad sustancial del componente de fosfolípido. Sin embargo, para una mayor claridad se destaca que las propias composiciones de la invención, siendo sustancialmente no acuosas, en general son claras y transparentes. En este sentido, se indica que los fosfolípidos tienden a formar agregados bi- y multilamelares cuando se introducen en un medio acuoso, donde

dichos agregados en general son suficientemente grandes como para dispersar la luz transmitida y de esa manera proveer una dispersión no transparente, por ejemplo, turbia. En el caso de fosfatidilcolina + triglicéridos de cadena mediana 53/29, por ejemplo, la dispersión en un medio acuoso típicamente forma no sólo agregados multilamelares sino también una emulsión gruesa de aceite-en-agua. La presencia de agregados multilamelares a menudo se puede confirmar con un examen microscópico en presencia de luz polarizada, dado que dichos agregados tienden a exhibir birrefringencia generando, por ejemplo un patrón característico de "cruz de Malta".

[0141] Sin tener en cuenta una teoría, se cree que el comportamiento del sistema de droga-vehículo de una composición de la invención luego del mezclado con una fase acuosa es indicativo de la manera en que la composición interactúa con un líquido gastrointestinal después de su administración por vía oral a un sujeto. Aunque la formación de un gel puede ser útil en la administración tópica de liberación controlada de una droga, se cree que la gelificación sería perjudicial para una absorción gastrointestinal eficiente. Por esta razón, en general se prefieren las formas de realización de la invención descritas precedentemente, en donde el sistema de droga-vehículo no se gelifica cuando se mezcla con una fase acuosa. Se cree además, nuevamente sin tener en cuenta una teoría, que la formación de agregados bi- y multilamelares en el líquido gastrointestinal, como lo demuestra la no transparencia de la dispersión formada luego de mezclar el sistema de droga-vehículo con una fase acuosa, puede ser un factor importante para proporcionar la biodisponibilidad relativamente alta de determinadas composiciones de la invención cuando se administra por vía oral.

[0142] A efectos ilustrativos, cuando la droga es ABT-263, los ingredientes de vehículo y las cantidades de los mismos se seleccionan de manera que proporcionen una solubilidad de la droga en el vehículo de al menos 10 mg/ml aproximadamente, por ejemplo de al menos 20 mg/ml aproximadamente, a 25 °C aproximadamente.

[0143] Opcionalmente, una composición de la presente invención también comprende

un agente quelante. En ciertas circunstancias, un agente quelante tal como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA o un edetato), carvedilol, ácido cítrico y sales del mismo, citrato de colina, ácido tartárico y sales del mismo, etcétera; pueden mejorar adicionalmente la estabilidad ante el almacenamiento de la formulación. Se cree, sin quedar limitado por una teoría, que un agente quelante puede mejorar la efectividad como antioxidante al secuestrar iones de metal que catalizan o promueven de otra manera la degradación oxidativa del compuesto droga.

[0144] En una forma de realización, opcionalmente se agrega EDTA o un sal del mismo (*por ejemplo*, EDTA disódico o EDTA cálcico disódico), *por ejemplo* en una cantidad de entre aproximadamente 0,002% y aproximadamente 0,02% en peso del sistema droga-vehículo. El EDTA se puede agregar como una solución madre acuosa de la misma manera que un antioxidante poco soluble en lípidos. Si se desea, el antioxidante y el EDTA se pueden agregar como componentes de la misma solución madre.

[0145] Sorprendentemente, a las muy bajas concentraciones del antioxidante poco soluble en lípidos tales como el metabisulfito de sodio que se contemplan aquí (típicamente la proporción molar de dicho antioxidante a ABT-263 de acuerdo con la presente forma de realización no es mayor de aproximadamente 1:20), se ha descubierto que la formación de sulfóxido permanece dentro de límites aceptables, como se ilustra en el Ejemplo 12 del presente documento.

[0146] Como ilustración, un sistema de droga-vehículo de acuerdo con la presente forma de realización comprende:

entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso de base libre de ABT-263,

entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de fosfatidilcolina,

entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de triglicéridos de cadena media,

entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de mono- y

diglicéridos de cádena media,
entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% de tensioactivo Polysorbate 80,
entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,2% en peso de metabisulfito de sodio o potasio,
entre aproximadamente 0,003% y aproximadamente 0,01% de EDTA o una sal del mismo, y
entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,8% de agua.

[0147] Opcionalmente, en la formulación pueden estar presentes otros excipientes, con la condición de que los mismos no afecten de manera adversa la estabilidad ante el almacenamiento, la seguridad ni la eficacia terapéutica de la formulación en un grado inaceptable. Sin embargo, en una forma de realización más particular, el sistema droga-vehículo consiste esencialmente de los ingredientes de la lista inmediatamente anterior.

[0148] Para una formulación encapsulada, el revestimiento de la cápsula se puede hacer de cualquier material farmacéuticamente aceptable, incluyendo gelatina dura o blanda. Se selecciona un tamaño de cápsula apropiado para la cantidad de líquido que se va a encapsular. Por ejemplo, una cápsula de tamaño 0 se puede utilizar para encapsular hasta aproximadamente 600 mg de líquido y una cápsula de tamaño 00 para hasta aproximadamente 900 mg de líquido.

[0149] Un prototipo de cápsula de la presente invención comprende una cápsula de gelatina dura de tamaño 0 con una solución líquida encapsulada dentro de la misma que comprende:

aproximadamente 50 mg de base libre de ABT-263,
aproximadamente 150 mg de fosfatidilcolina,
aproximadamente 75 mg de triglicéridos de cadena media,
aproximadamente 90 mg de mono- y diglicéridos de cadena media,
aproximadamente 90 mg de tensioactivo Polysorbate 80,

aproximadamente 0,25 mg de metabisulfito de sodio o potasio,
aproximadamente 0,025 mg de EDTA o una sal del mismo, y
aproximadamente 2,5 mg de agua.

[0150] Se entenderá que en la descripción inmediatamente precedente de un prototipo de cápsula el término "aproximadamente" significa que las cantidades que se muestran pueden variar dentro de las tolerancias usuales de la fabricación aceptadas en la industria farmacéutica.

[0151] Un sistema de droga-vehículo de la invención es típicamente líquido, pero opcionalmente puede comprender un sustrato sólido o semisólido con la solución de droga adsorbida en el mismo o sobre el mismo. Los ejemplos de dichos sustratos incluyen diluyentes particulados tales como lactosa, almidones, dióxido de silicio, *etc.*, y polímeros tales como poliacrilatos, PEGs de alto peso molecular, o derivados de celulosa, *por ejemplo*, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Si se desea una solución sólida, se puede incluir un ingrediente de alto punto de fusión tal como a cera. Un sistema sólido de droga-vehículo opcionalmente se puede encapsular o, si se desea, se puede suministrar en forma de tableta. En algunas formas de realización, el sistema droga-vehículo puede estar adsorbido sobre dispositivo para la administración de medicamentos, o impregnándolo.

[0152] En ciertas formas de realización, los ingredientes de la formulación y sus cantidades se seleccionan de manera de proveer una bioabsorción mejorada en comparación con una solución estándar de la droga, *por ejemplo*, una solución en un vehículo que consiste en DMSO al 10% en PEG-400, cuando se administra en forma oral. Dicha bioabsorción mejorada puede ser evidenciada, *por ejemplo*, por un perfil farmacocinético (PK) con uno o más de una mayor C_{max} o una mayor biodisponibilidad medida por AUC, *por ejemplo* AUC_{0-24} o $AUC_{0-\infty}$. Como ilustración, la biodisponibilidad se puede expresar como un porcentaje, *por ejemplo* usando el parámetro F, con el cual se calcula la AUC para la administración oral de una composición de prueba como un porcentaje de la AUC para la administración intravenosa (i.v.) de la droga en un solvente

apropiado; tomando en consideración cualquier diferencia entre las dosis oral e i.v..

[0153] La biodisponibilidad se puede determinar por estudios de PK en humanos o en cualquier especie modelo apropiada. Para los propósitos de la presente, generalmente es apropiado un modelo en perros. En diversas formas de realización ilustrativas, donde la droga es ABT-263, las composiciones de la invención muestran una biodisponibilidad oral de por lo menos aproximadamente 30%, por lo menos aproximadamente 35% o por lo menos aproximadamente 40%, hasta aproximadamente 50% o superando dicho valor, en un modelo en perros, cuando se administra como una única dosis de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10 mg/kg a animales en ayunas o no en ayunas.

[0154] La presente invención no se limita al proceso que se utiliza para preparar una composición tal como es abarcado o se lo describe en el presente documento. Se puede utilizar cualquier proceso farmacéutico apropiado. Como ilustración, las composiciones de la invención se pueden preparar por un proceso que comprende simplemente mezclar a los ingredientes mencionados, donde el orden de los agregados no es crítico, para formar un sistema de droga-vehículo. Sin embargo, se debe hacer notar que si se utiliza un componente fosfolípido en su estado sólido, por ejemplo en la forma de lecitina de soja, generalmente será deseable solubilizar primero el fosfolípido con el componente de agente solubilizante o una parte de los mismos. Luego, se puede agregar los otros ingredientes del vehículo, si es que los hay, la droga y el antioxidante, simplemente mezclando, con agitación de ser apropiado. Como se mencionó anteriormente, el uso de un producto premezclado que comprende fosfolípido y agente solubilizante puede simplificar la preparación de la composición. Opcionalmente, el sistema droga-vehículo se puede utilizar como una premezcla para rellenar las cápsulas. Cuando el término "rellenar" se utiliza aquí con relación a una cápsula, significa poner una cantidad deseada de una composición en una cápsula, y no se debería entender que significa que todo el espacio de la cápsula deba ser ocupado necesariamente por la composición.

[0155] Cuando el sistema droga-vehículo comprende un antioxidante poco soluble en lípidos que contiene azufre tal como metabisulfito de sodio o potasio, el proceso se debería ajustar. Un proceso ilustrativo para preparar un sistema de droga-vehículo con dichas características comprende los siguientes pasos.

[0156] Una API que consiste esencialmente en base libre de ABT-263 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (*por ejemplo*, ABT-263 di-HCl) se disuelve en un medio que comprende el fosfolípido y por lo menos una porción del agente solubilizante para proveer una solución de lípido de ABT-263. Como se hizo notar anteriormente, como medio para la disolución de la API se puede utilizar un producto premezclado que comprende al fosfolípido y a un agente solubilizante.

[0157] Cuando ABT-263 se va a formular en su forma de base libre, cualquier forma en estado sólido de la base libre de ABT-263 puede servir como API. Sin embargo, generalmente se encontrará que es preferible usar como API una forma cristalina de base libre de ABT-263, por ejemplo una forma cristalina solvatada o no solvatada. En una forma de realización en particular del método de la presente, se utiliza como API una forma cristalina no solvatada tal como la Forma I o la Forma II cristalina de ABT-263 según se describe aquí.

[0158] Se mezcla un tensioactivo no fosfolípido y, opcionalmente, el resto del agente solubilizante, con el agente solubilizante (antes de la disolución de la API o simultáneamente con esta) o con la solución de lípido (luego de la disolución de la API). Como se hizo notar anteriormente, el tensioactivo no fosfolípido es como ilustración un Polysorbate, tal como Polysorbate 80. El resto del agente solubilizante puede ser el mismo material que la porción de agente solubilizante que se utiliza junto con el fosfolípido para disolver la ABT-263; como alternativa este puede ser un material diferente. Por ejemplo, la porción de agente solubilizante que se utiliza junto con el fosfolípido para la disolución de la ABT-263 puede comprender uno o más triglicéridos de cadena media, y el resto de agente solubilizante que se mezcla en este paso puede

comprender uno o más mono- y/o diglicéridos de cadena media, por ejemplo un producto mono- y diglicérido caprílico/cáprico tal como Imwitor 742™.

[0159] Por separado, un antioxidante poco soluble en lípidos que contiene azufre se disuelve en agua para preparar una solución madre acuosa. Generalmente se encontrará que son apropiadas las soluciones madre con una concentración de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 18% en peso, según se explicó anteriormente.

[0160] Luego, la solución madre acuosa se mezcla con la solución de lípido, típicamente luego de agregar el tensioactivo no fosfolípido, para proveer una solución líquida para la encapsulación.

[0161] Opcionalmente, la solución líquida que se obtiene como resultado se encapsula en una cápsula por cualquier proceso de encapsulación conocido.

[0162] Las composiciones comprendidas en la presente, incluyendo las composiciones que se describen en general o específicamente en la presente, son de utilidad para la administración por vía oral a un sujeto de una droga que es un compuesto de la Fórmula I, o una sal, prodroga, sal de una prodroga o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo. Por lo tanto, un método de la invención para administrar dicha droga a un sujeto comprende la administración por vía oral de una composición descrita precedentemente.

[0163] El sujeto puede ser humano o no humano (por ejemplo, un animal de granja, de zoológico, de trabajo o de compañía, o un animal de laboratorio usado como modelo), pero en una realización importante, el sujeto es un paciente humano que necesita la droga, por ejemplo, para tratar una enfermedad caracterizada por una disfunción apoptótica y/o por la sobreexpresión de una proteína anti-apoptótica de la familia Bcl-2. Un sujeto humano puede ser un hombre o una mujer y puede tener cualquier edad. El paciente típicamente es un adulto, pero un método de la invención puede ser útil para tratar un cáncer infantil, tal como la leucemia, por ejemplo, la leucemia linfocítica aguda,

en un paciente pediátrico.

[0164] La composición normalmente se administra en una cantidad que provee una dosis diaria de la droga que es eficaz desde el punto de terapéutico. En la presente documentación, el término "dosis diaria" hace referencia a la cantidad de droga administrada por día, independientemente de la frecuencia de la administración. Por ejemplo, si el sujeto recibe una dosis individual de 150 mg dos veces al día, la dosis diaria es de 300 mg. Ha de comprenderse que el uso del término "dosis diaria" no implica que la cantidad específica dosificada se administre necesariamente una vez al día. Sin embargo, en una realización particular, la frecuencia de la dosificación es de una vez al día (q.d.), y en esta realización, la dosis diaria y la dosis individual son iguales.

[0165] Lo que constituye una dosis eficaz para el uso terapéutico depende del compuesto particular, del sujeto (incluyendo la especie y el peso corporal del sujeto), de la enfermedad (por ejemplo, el tipo de cáncer particular) que se desea tratar, de la etapa y/o la severidad de la enfermedad, de la tolerancia del sujeto individual al compuesto, de la administración del compuesto como una monoterapia o en combinación con uno o más drogas adicionales, por ejemplo, otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer, y de otros factores. Por consiguiente, la dosis diaria puede variar dentro de márgenes amplios, por ejemplo, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000 mg. En situaciones específicas, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. Ha de comprenderse que la mención en la presente documentación de una dosis "eficaz para el uso terapéutico" no implica necesariamente que la droga presente eficacia terapéutica con la administración de una sola dosis; típicamente, la eficacia terapéutica depende de la administración repetida de la composición, de acuerdo con un régimen que comprende una administración con una frecuencia y una duración apropiadas. Aunque la dosis diaria seleccionada sea suficiente para proveer un beneficio en términos del tratamiento del cáncer, es más preferible que no sea suficiente para provocar un efecto colateral adverso en un grado inaceptable o intolerable. El médico a cargo ha de ser capaz de seleccionar

una dosis apropiada y eficaz para el uso terapéutico sin experimentación innecesaria, sobre la base de la descripción y los antecedentes técnicos que se proveen en la presente documentación, teniendo en cuenta factores como los mencionados con anterioridad. Por ejemplo, el médico puede comenzar una terapia en un paciente con cáncer con una dosis diaria relativamente e incrementar la dosis durante un período de días o semanas, con el fin de reducir el riesgo de efectos colaterales adversos.

[0166] Ilustrativamente, las dosis apropiadas de ABT-263 generalmente son de entre aproximadamente 25 y aproximadamente 1,000 mg/día, más típicamente de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg/día o de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg/día, y se las administra con un intervalo de dosificación promedio de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 7 días, por ejemplo, entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 3 días o de entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 2 días. En la mayoría de los casos, ha de ser apropiado un régimen con una sola administración al día (q.d.).

[0167] En la presente documentación, un "intervalo de dosificación promedio" se define como un período de tiempo, por ejemplo, un día o una semana, dividido por la cantidad de dosis individuales administradas durante su transcurso. Por ejemplo, cuando una droga se administra tres veces al día, aproximadamente a las 8 de la mañana, aproximadamente al mediodía y aproximadamente a las 6 de la tarde, el intervalo de dosificación promedio es de 8 horas (un período de tiempo de 24 horas dividido por 3). Si la droga se formula como una dosis discreta, tal como una tableta o una cápsula, para el propósito de definir el intervalo de dosificación promedio, ha de considerarse que una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, entre 2 y aproximadamente 10) administradas de una vez constituirán una sola dosis.

[0168] Cuando la droga es ABT-263, por ejemplo en la forma de la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl, en algunas formas de realización se puede seleccionar una cantidad de dosificación diaria y un intervalo de dosificación diario para mantener la concentración en plasma de ABT-263 en un rango de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 µg/ml. Por ende, durante el transcurso de la terapia con ABT-263 de acuerdo con estas realizaciones, la concentración máxima en el plasma en el estado estable ($C_{\text{máx}}$) generalmente no debería exceder aproximadamente 10 µg/ml, y la concentración mínima en el plasma en el estado estable ($C_{\text{mín}}$) generalmente no debería ser menor que aproximadamente 0,5 µg/ml. También podría resultar deseable seleccionar, dentro de los rangos indicados con anterioridad, una dosis diaria y un intervalo de dosificación promedio que fueran eficaces para proveer una relación $C_{\text{máx}}/C_{\text{mín}}$ no mayor que aproximadamente 5, por ejemplo, no mayor que aproximadamente 3 en el estado estable. Ha de comprenderse que los intervalos de dosificación más largos tenderán a resultar en mayores relaciones $C_{\text{máx}}/C_{\text{mín}}$. Ilustrativamente, en el estado estable puede buscarse una $C_{\text{máx}}$ para ABT-263 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 µg/ml y una $C_{\text{mín}}$ de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 µg/ml con el presente método. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y de $C_{\text{mín}}$ en el estado estable pueden establecerse en un estudio de la PK en seres humanos, por ejemplo, uno realizado de acuerdo con protocolos convencionales, incluyendo, sin limitaciones, aquellos aceptados por agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los EEUU.

[0169] Cuando la composición se encuentra en la forma de un líquido no encapsulado, la composición se puede deglutir pura, pero generalmente la administración es más conveniente y placentero si la composición se diluye primero en un líquido potable adecuado. Los diluyentes líquidos adecuados incluyen, en un sentido no limitativo, cualquier bebida acuosa tal como agua, leche, jugo de frutas (por ejemplo, jugo de manzanas, jugo de pomelo, jugo de naranja, etc.), una bebida carbonatada, fórmula

nutritiva enteral, bebida energizante, té o café. Cuando se usará un diluyente líquido, la composición se debería mezclar con el diluyente usando suficiente agitación (por ejemplo, por batido y/o agitación) con el fin de dispersar exhaustivamente la composición en el diluyente, y administrarse de manera inmediata, de modo que la composición no se separe del diluyente antes de deglutirla. Si se desea, el diluyente se puede encontrar en la forma de una lechada parcialmente congelada, tal como una bebida o licuado helado. Se puede emplear cualquier índice de dilución conveniente, por ejemplo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100, o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50, partes en volumen de la composición por parte en volumen del diluyente.

[0170] Cuando la composición se encuentra en la forma de una cápsula, se puede deglutir una a una pequeña pluralidad de cápsulas completas, típicamente con la ayuda de agua u otro líquido potable para ayudar en el proceso de deglución. Los materiales de recubrimiento de cápsulas adecuados incluyen, en un sentido no limitativo, gelatina (en la forma de cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), almidón, carragenina y HPMC. Cuando el sistema de droga-vehículo es líquido, en general se prefieren cápsulas de gelatina elástica blanda.

[0171] Para administrar el compuesto ABT-263 de acuerdo con el presente método, la droga está presente, a efectos ilustrativos, en la composición farmacéutica en la forma de la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl. Se puede usar cualquier composición de ABT-263 de la presente invención, definidos más acabadamente con anterioridad.

[0172] Como típicamente las composiciones de la presente invención solamente presentan un efecto alimenticio menor, la administración de acuerdo con la presente realización puede realizarse con alimentación o sin ella, es decir, en una condición sin ayuno o con ayuno. En general, resulta preferible administrarle las presentes composiciones a un paciente que no está en ayunas.

[0173] Las composiciones de la invención son apropiadas para usarlas como

monoterapias o en terapias combinadas, por ejemplo, con otros agentes quimioterapéuticos o con radiación ionizante. Una ventaja particular de la presente invención es que permite una administración una vez al día, un régimen que es conveniente para un paciente que está siendo sometido a un tratamiento con otras drogas de administración oral en un régimen de una administración diaria. La administración oral puede ser llevada a cabo fácilmente por el propio paciente o por aquél encargado del cuidado del paciente en su hogar; también es una ruta de administración conveniente para la administración a aquellos pacientes que se hallan en un hospital o en una institución residencial para el cuidado de la salud.

[0174] Ilustrativamente, las terapias combinadas incluyen la administración de una composición de la presente invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263 de manera concomitante con una o más de las siguientes drogas: bortezomida, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, hidroxidoxorrubicina, irinotecano, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina y semejantes, por ejemplo, con una politerapia, tal como CHOP (ciclofosfamida + hidroxidoxorrubicina + vincristina + prednisona), RCVP (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-EPOCH-R (etopósido con una dosis ajustada, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab).

[0175] Una composición de la invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263, puede administrarse en una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos que incluyen, sin limitaciones, inhibidores de la angiogénesis, agentes antiproliferativos, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, de Bcl-w y de Bfl-1), activadores de una vía de receptores de la muerte, anticuerpos BiTE (agentes de unión biespecíficos para las células T), proteínas de unión con dos dominios variables (DVD), inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAP), microARN, inhibidores de la quinasa regulada por señales extracelulares y activada por mitógenos, proteínas de

unión multivalentes, inhibidores de la poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), ácidos ribonucleicos pequeños inhibidores (ARNpi), inhibidores de quinasas, inhibidores de la tirosina quinasa receptora, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de la quinasa del tipo polo, inhibidores de la quinasa bcr-abl, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de COX-2, drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID), agentes antimitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, agentes quimioterapéuticos que contienen platino, inhibidores de factores de crecimiento, radiación ionizante, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, inmunológicos, anticuerpos, terapias hormonales, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, inhibidores de proteasomas, inhibidores de HSP-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), análogos de purinas, análogos de pirimidinas, inhibidores de la MEK, inhibidores de la CDK, inhibidores del receptor ErbB2, inhibidores de mTOR y otros agentes antitumorales.

[0176] Los inhibidores de la angiogénesis incluyen, sin limitaciones, inhibidores del EGFR, inhibidores del PDGFR, inhibidores del VEGFR, inhibidores de TIE2, inhibidores de IGF1R, inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) y análogos de la trombospodina.

[0177] Los ejemplos de inhibidores del EGFR incluyen, sin limitaciones, gefitinib, erlotinib, cetuximab, EMD-7200, ABX-EGF, HR3, anticuerpos IgA, TP-38 (IVAX), proteínas de fusión con el EGFR, vacunas con el EGF, inmunoliposomas anti-EGFR y lapatinib.

[0178] Los ejemplos de inhibidores del PDGFR incluyen, sin limitaciones, CP-673451 y CP-868596.

[0179] Los ejemplos de inhibidores del VEGFR incluyen, sin limitaciones, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, CP-547632, axitinib, vandetanib, AEE788, AZD-2171, VEGF trap, vatalanib, pegaptanib, IM862, pazopanib, ABT-869 y angiozima.

[0180] Los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 distintas de ABT-263 o de los

compuestos de fórmula I en la presente documentación incluyen, sin limitaciones, AT-101 ((-)-gosipol), el oligonucleótido antisentido dirigido contra Bcl-2 Genasense™ (G3139 u oblimersen), IPI-194, IPI-565, ABT-737, GX-070 (obatoclast) y semejantes.

[0181] Los activadores de una vía de receptores de la muerte incluyen, sin limitaciones, TRAIL, anticuerpos u otros agentes dirigidos a los receptores de la muerte (por ejemplo, DR4 y DR5), tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

[0182] Los ejemplos de análogos de la trombospondina incluyen, sin limitaciones, TSP-1, ABT-510, ABT-567 y ABT-898.

[0183] Los ejemplos de inhibidores de la aurora quinasa incluyen, sin limitaciones, VX-680, AZD-1152 y MLN-8054.

[0184] Un ejemplo de un inhibidor de una quinasa del tipo polo incluye, sin limitaciones, BI-2536.

[0185] Los ejemplos de inhibidores de la quinasa bcr-abl incluyen, sin limitaciones, imatinib y dasatinib.

[0186] Los ejemplos de agentes que contienen platino incluyen, sin limitaciones, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino.

[0187] Los ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen, sin limitaciones, CCI-779, rapamicina, temsirolimus, everolimus, RAD001 y AP-23573.

[0188] Los ejemplos de inhibidores de HSP-90 incluyen, sin limitaciones, geldanamicina, radicicol, 17-AAG, KOS-953, 17-DMAG, CNF-101, CNF-1010, 17-AAG-nab, NCS-683664, efungumab, CNF-2024, PU3, PU24FCI, VER-49009, IPI-504, SNX-2112 y STA-9090.

[0189] Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen, sin limitaciones, ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA), MS-275, ácido valproico, TSA, LAQ-824, trapoxina y depsipéptido.

[0190] Los ejemplos de inhibidores de la MEK incluyen, sin limitaciones, PD-325901,

ARRY-142886, ARRY-438162 y PD-98059.

[0191] Los ejemplos de inhibidores de la CDK incluyen, sin limitaciones, flavopiridol, MCS-5A, CVT-2584, seliciclib ZK-304709, PHA-690509, BMI-1040, GPC-286199, BMS-387032, PD-332991 y AZD-5438.

[0192] Los ejemplos de inhibidores de COX-2 incluyen, sin limitaciones, celecoxib, parecoxib, deracoxib, ABT-963, etoricoxib, lumiracoxib, BMS-347070, RS 57067, NS-398, valdecoxib, rofecoxib, SD-8381, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamildifenil)-1H-pirrol, T-614, JTE-522, S-2474, SVT-2016, CT-3 y SC-58125.

[0193] Ejemplos de NSAID incluyen, sin limitaciones, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, cetorolac y oxaprozina.

[0194] Los ejemplos de inhibidores del receptor ErbB2 incluyen, sin limitaciones, CP-724714, canertinib, trastuzumab, petuzumab, TAK-165, ionafamib, GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2, APC-8024, el anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu B7.her2lgG3 y los anticuerpos biespecíficos trifuncionales HER2 mAB AR-209 y mAB 2B-1.

[0195] Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, N-óxidos de mostazas de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, Cloretazine™ (laromustina), AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, KW-2170, mafosfamida, mitolactol, lomustina, treosulfán, dacarbazina y temozolomida.

[0196] Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, pemetrexed, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etenilcitudina, citosina arabinósido, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, pemetrexed disódico, pentostatina,

pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, ácido micofenólico, ocfosfato, pentostatina, tiazofurina, ribavirina, EICAR, hidroxiurea y deferoxamina.

[0197] Los ejemplos de antibióticos incluyen, sin limitaciones, antibióticos intercalantes, aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorrubicina (incluyendo la doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirrubicina, glarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, valrubicina, zinostatina y combinaciones de los anteriores.

[0198] Los ejemplos de agentes inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, aclarrubicina, amonafide, belotecano, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-amino-camptotecina, amsácrina, dexrazoxano, diflomotecano, irinotecano HCl, edotecarina, epirrubicina, etopósido, exatecano, becatecarina, gimatecano, lurtotecano, oratecina, BN-80915, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupóxido y topotecano.

[0199] Los ejemplos de anticuerpos incluyen, sin limitaciones, rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, anticuerpos específicos para CD40 y anticuerpos específicos para IGF1R, chTNT-1/B, denosumab, edrecolomab, WX G250, zanolimumab, lintuzumab y ticilimumab.

[0200] Los ejemplos de terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, carbonato de sevelámero, rilostano, hormona liberadora de hormona luteinizante, modrastano, exemestano, acetato de leuprolide, buserelina, cetrorelix, deslorelina, histrelina, anastrozol, fosrelina, goserelina, degarelix, doxercalciferol, fadrozol, formestano, tamoxifeno, arzoxifeno, bicalutamida, abarelix, triptorelina, finasteride, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, trilostano, lasofoxifeno, letrozol, flutamida, megestrol, mifepristona, nilutamida, dexametasona, prednisona y otros glucocorticoides.

[0201] Los ejemplos de retinoides o de deltoides incluyen, sin limitaciones, seocalcitol, lexacalcitol, fenretinida, aliretinoína, tretinoína, bexaroteno y LGD-1550.

[0202] Los ejemplos de alcaloides vegetales incluyen, sin limitaciones, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina.

[0203] Los ejemplos de inhibidores de proteasomas incluyen, sin limitaciones, bortezomib, MG-132, NPI-0052 y PR-171.

[0204] Los ejemplos de inmunológicos incluyen, sin limitaciones, interferones y numerosos otros agentes que potencian el sistema inmune. Los interferones incluyen el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a, el interferón gamma-1b, el interferón gamma-n1 y combinaciones de los anteriores. Otros agentes incluyen filgrastim, lentinano, sizofilano, BCG in vivo, ubenimex, WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), aldesleuquina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileuquina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, la vacuna contra el melanoma, molgramostim, sargaramostim, tasonermin, teceleuquina, timalasina, tositumomab, el agente inmunoterapéutico Virulizin™, de Lorus Pharmaceuticals, Z-100 (sustancia específica de Maruyama o SSM), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetan), epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge™ (sipuleucel-T), teceleuquina, Therocys™ (bacilo de Calmette-Guerin), los anticuerpos contra el antígeno citotóxico de los linfocitos 4 (CTLA4) y los agentes capaces de bloquear CTLA4, tales como MDX-010.

[0205] Los ejemplos de modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos, para conferirles actividad antitumoral. Estos agentes incluyen, sin limitaciones, krestina, lentinano, sizofurano, picibanil, PF-3512676 y ubenimex.

[0206] Los ejemplos de análogos de pirimidinas incluyen, sin limitaciones, 5-fluorouracilo, floxuridina, doxifluridina, raltitrexed, citarabina, citosina arabinósido, fludarabina, triacetiluridina, troxacitabina y gemcitabina.

[0207] Los ejemplos de análogos de purinas incluyen, sin limitaciones,

mercaptopurina y tioguanina.

[0208] Los ejemplos de agentes antimitóticos incluyen, sin limitaciones, N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencensulfonamida, paclitaxel, docetaxel, larotaxel, epotilona D, PNU-100940, batabulina, ixabepilona, patupilona, XRP-9881, vinflunina y ZK-EPO (epotilona sintética).

[0209] Los ejemplos de radioterapias incluyen, sin limitaciones, la radioterapia con rayos externos (XBRT), la teleterapia, la braquiterapia, la radioterapia con fuentes selladas y la radioterapia con fuentes no selladas.

[0210] Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T para que ataquen a las células cancerosas mediante la unión simultánea de ambas células. Posteriormente, la célula T ataca la célula cancerosa blanco. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, sin limitaciones, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y semejantes. Sin limitar la invención a una teoría, uno de los mecanismos a través de los cuales la célula T provoca la apoptosis de la célula cancerosa blanco es por medio de la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. Con relación a esto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis mediada por la perforina y por la granzima B. Estos datos reflejan que mediante la inhibición de Bcl-2 sería posible potenciar los efectos citotóxicos provocados por las células T dirigidas contra las células cancerosas (Sutton *et al.* (1997) *J. Immunol.* 158:5783-5790).

[0211] Los ARNpi son moléculas que tienen las bases endógenas del ARN o nucleótidos modificados por medios químicos. Las modificaciones no anulan la actividad en las células, sino que les confieren una estabilidad incrementada y/o una potencia incrementada en la célula. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen los grupos fosforotioato, los 2'-desoxinucleótidos, los ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃-, los 2'-F-ribonucleótidos, los 2'-metoxietil ribonucleótidos, las combinaciones de los anteriores y semejantes. El ARNpi puede tener longitudes variables (por ejemplo, de 10-200 bps) y

estructuras variables (por ejemplo, horquillas, cadenas individuales/dobles, abultamientos, cotes/espacios, faltas de coincidencia) y es procesado en las células para proveer el silenciamiento activo de los genes. Un ARNpi de cadena doble (ARNcd) puede tener la misma cantidad de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o puede tener extremos asimétricos (salientes). La saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena en el sentido del marco de lectura y/o en la cadena antisentido, y también puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNpi dirigidos contra Mcl-1 potencian la actividad de ABT-263 (Tse *et al.* (2008) *Cancer Res.* 68:3421-3428 y las referencias en dicha publicación).

[0212] Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes son diseñadas de manera que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos naturales. El término "proteína de unión multivalente" hace referencia a una proteína de unión que es capaz de unirse a dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dos dominios variables (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Estas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de las cadenas pesadas y dos polipéptidos DVD de las cadenas livianas se conocen como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de la cadena pesada, un polipéptido DVD de la cadena liviana y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

[0213] Los inhibidores de PARP incluyen, sin limitaciones, ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y semejantes.

[0214] Adicionalmente o como alternativa, una composición de la presente invención

puede administrarse en una terapia combinada con uno o más agentes antitumorales seleccionados entre ABT-100, N-acetilcolchicol-O-fosfato, acitretina, AE-941, aglicon protopanaxadiol, arglabina, trióxido de arsénico, la vacuna contra el HPV adsorbida con el coadyuvante AS04, L-asparaginasa, atamestano, atrasentán, AVE-8062, bosentán, canfosfamida, Canvaxin™, catumaxomab, CeaVac™, celmoleuquina, combrestatina A4P, contusugeno ladenovec, Cotara™, ciproterona, desoxicoformicina, dexrazoxano, N,N-dietil-2-(4-(fenilmetil)fenoxi)etanamina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético, ácido docosahexaenoico/paclitaxel, discodermolida, efaproxiral, enzastaurina, epotilona B, etiniluracilo, exisulind, falimarev, Gastrimmune™, la vacuna contra la GMK, GVAX™, halofuginona, histamina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, IL-13-PE38, inalimarev, interleuquina 4, KSB-311, lanreotida, lenalidomida, lonafarnib, lovastatina, 5,10-metilentetrahidrofolato, mifamurtida, miltefosina, motexafina, oblimersen, OncoVAX™, Osidem™, nanopartículas de paclitaxel estabilizadas con albúmina, paclitaxel poliglumex, pamidronato, panitumumab, peginterferón alfa, pegaspargasa, fenoxodiol, poli(I)-poli(C12U), procarbazona, ranpirnasa, rebimastat, la vacuna cuadrivalente recombinante contra el HPV, escualamina, estaurosporina, la vacuna contra STn-KLH, la endonucleasa T4 V, tazaroteno, 6,6',7,12-tetrametoxi-2,2'-dimetil-1 β -berbaman, talidomida, TNFerade™, ¹³¹I-tositumomab, trabectedin, triazona, el factor de necrosis tumoral, Ukrain™, la vacuna contra la viruela-MUC-1, L-valine-L-boroprolina, Vitaxin™, vitespen, ácido zoledrónico y zorrubicina.

[0215] En una realización, una composición de la invención, por ejemplo tal composición que comprende ABT-263 se le administra en una cantidad eficaz para el uso terapéutico a un sujeto que la necesita para tratar una enfermedad en la cual se sobreexpresan una o más de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, una o más de proteínas antiapoptóticas Bcl-X_L y una o más de proteínas antiapoptóticas Bcl-w.

[0216] En otra realización, una composición de la invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263 se le administra en una cantidad eficaz para el uso

terapéutico a un sujeto que la necesita para tratar una enfermedad caracterizada por un crecimiento celular anormal y/o por una apoptosis desregulada.

[0217] Los ejemplos de estas enfermedades incluyen, sin limitaciones, el cáncer, el mesotelioma, el cáncer de vejiga, el cáncer de páncreas, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el melanoma cutáneo o intraocular, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de útero, el carcinoma de los tubos de Falopio, el carcinoma de endometrio, el carcinoma de cuello uterino, el carcinoma de vagina, el carcinoma de vulva, el cáncer de hueso, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, el cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), la leucemia linfocítica crónica, la leucemia linfocítica aguda, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del sistema endocrino, el cáncer de la glándula tiroides, el cáncer de la glándula paratiroides, el cáncer de la glándula adrenal, el sarcoma del tejido blando, el cáncer de uretra, el cáncer de pene, el cáncer testicular, el cáncer hepatocelular (hepático y/o del conducto biliar), un tumor primario o secundario en el sistema nervioso central, un tumor primario o secundario en el cerebro, la enfermedad de Hodgkin, la leucemia crónica o aguda, la leucemia mieloide crónica, el linfoma linfocítico, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos originados en las células T o en las células B, el melanoma, el mieloma múltiple, el cáncer oral, el cáncer de las células pulmonares no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas, el cáncer de riñón y/o del uréter, el carcinoma de las células renales, el carcinoma de la pelvis renal, los neoplasmas del sistema nervioso central, el linfoma primario del sistema nervioso central, los linfomas no Hodgkin, los tumores del eje espinal, el glioma del tallo cerebral, el adenoma pituitario, el cáncer adrenocortical, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de bazo, el colangiocarcinoma, el fibrosarcoma, el neuroblastoma, el retinoblastoma o una combinación de éstos.

[0218] En una realización más particular, una composición de la invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263 se le administra en una cantidad eficaz

para el uso terapéutico a un sujeto que la necesita para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia linfocítica aguda, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfobástica, el linfoma folicular, los tumores malignos originados en las células T o en las células B, el melanoma, el melanoma, la leucemia mielógena, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de las células pulmonares no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas o el cáncer de bazo.

[0219] De acuerdo con cualquiera de estas realizaciones, la composición se administra como una monoterapia o en una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0220] Por ejemplo, un método para tratar el mesotelioma, el cáncer de vejiga, el cáncer de páncreas, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el melanoma cutáneo o intraocular, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de útero, el carcinoma de los tubos de Falopio, el carcinoma de endometrio, el carcinoma de cuello uterino, el carcinoma de vagina, el carcinoma de vulva, el cáncer de hueso, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer de la región anal, el cáncer de estómago, el cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), la leucemia linfocítica crónica, la leucemia linfocítica aguda, el cáncer de esófago, el cáncer del intestino delgado, el cáncer del sistema endocrino, el cáncer de la glándula tiroides, el cáncer de la glándula paratiroides, el cáncer de la glándula adrenal, el sarcoma del tejido blando, el cáncer de uretra, el cáncer de pene, el cáncer testicular, el cáncer hepatocelular (hepático y/o del conducto biliar), un tumor primario o secundario en el sistema nervioso central, un tumor primario o secundario en el cerebro, la enfermedad de Hodgkin, la leucemia crónica o aguda, la leucemia mieloide crónica, el linfoma linfocítico, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos originados en las células T o en las células B, el melanoma, el mieloma múltiple, el cáncer oral, el cáncer de las células pulmonares no

pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de las células pulmonares pequeñas, el cáncer de riñón y/o del uréter, el carcinoma de las células renales, el carcinoma de la pelvis renal, los neoplasmas del sistema nervioso central, el linfoma primario del sistema nervioso central, los linfomas no Hodgkin, los tumores del eje espinal, el glioma del tallo cerebral, el adenoma pituitario, el cáncer adrenocortical, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de bazo, el colangiocarcinoma, el fibrosarcoma, el neuroblastoma, el retinoblastoma o una combinación de éstos en un sujeto comprende administrarle al sujeto una cantidad eficaz para el uso terapéuticos de (a) una composición de la invención que comprende ABT-263 *bis*-HCl, y (b) uno o más de los siguientes compuestos: etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib.

[0221] En realizaciones particulares, una composición de la invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263 se le administra en una cantidad eficaz para el uso terapéutico a un sujeto que lo necesita, como una monoterapia o en una terapia combinada con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib, en una cantidad eficaz para el uso terapéutico, para el tratamiento de un tumor maligno linfóide, tal como el linfoma de las células B o el linfoma no Hodgkin.

[0222] En otras realizaciones particulares, una composición de la invención, por ejemplo, tal composición que comprende ABT-263 se le administra en una cantidad eficaz para el uso terapéutico a un sujeto que lo necesita, como una monoterapia o en una terapia combinada con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib, en una cantidad eficaz para el uso terapéutico, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o de la leucemia linfocítica aguda.

[0223] La presente invención también provee un método para mantener en el torrente sanguíneo de un paciente humano con cáncer una concentración en plasma terapéuticamente eficaz de ABT-263 y/o uno o más metabolitos del mismo, que comprende administrarle al sujeto una composición farmacéutica que comprende un

sistema de droga-vehículo que comprende ABT-263 o una sal, prodroga, sal de una prodroga o metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo, en solución en un vehículo sustancialmente no acuoso que comprende un componente de fosfolípido y un componente solubilizante farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de dosificación equivalente y entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg de ABT-263 por día, a un intervalo de dosificación promedio de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 7 días.

[0224] Lo que constituye una concentración en el plasma eficaz para el uso terapéutico depende, entre otros factores, del cáncer particular presente en el paciente, de la etapa, la severidad y la agresividad del cáncer y del resultado buscado (por ejemplo, la estabilización, la reducción del tamaño del tumor, la reducción del tumor, la reducción del riesgo de metástasis, etcétera). Aunque la concentración en el plasma sea suficiente para proveer un beneficio en términos del tratamiento del cáncer, es más preferible que no sea suficiente para provocar un efecto colateral adverso en un grado inaceptable o intolerable.

[0225] Para el tratamiento del cáncer en general y de un tumor maligno linfóide, tal como un linfoma no Hodgkin en particular, la concentración de ABT 263 en el plasma debería mantenerse en la mayoría de los casos en un rango de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$. Por consiguiente, durante el transcurso de una terapia con ABT-263, la $C_{\text{máx}}$ en el estado estable generalmente no debería exceder aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$, y la $C_{\text{mín}}$ estado estable generalmente no debería ser menor que aproximadamente 0,5 $\mu\text{g/ml}$. También podría resultar deseable seleccionar, dentro de los rangos indicados con anterioridad, una dosis diaria y un intervalo de dosificación promedio que fueran eficaces para proveer una relación $C_{\text{máx}}/C_{\text{mín}}$ no mayor que aproximadamente 5, por ejemplo, no mayor que aproximadamente 3 en el estado estable. Ha de comprenderse que los intervalos de dosificación más largos tenderán a resultar en mayores relaciones $C_{\text{máx}}/C_{\text{mín}}$. Ilustrativamente, en el estado estable puede buscarse una

$C_{\text{máx}}$ para ABT-263 de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 $\mu\text{g/ml}$ y una $C_{\text{mín}}$ de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 $\mu\text{g/ml}$ con el presente método.

[0226] De acuerdo con la presente realización, una cantidad dosificada diaria efectiva para mantener un nivel eficaz para el uso terapéutico de ABT-263 en el plasma es de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg. En la mayoría de los casos, una cantidad dosificada diaria apropiada es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg. Ilustrativamente, la cantidad dosificada diaria puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg.

[0227] De acuerdo con la presente realización, un intervalo de dosificación promedio efectivo para mantener un nivel eficaz para el uso terapéutico de ABT-263 en el plasma es de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 7 días. En la mayoría de los casos, un intervalo de dosificación promedio apropiado será de entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 3 días o de entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 2 días. En la mayoría de los casos, ha de ser apropiado un régimen con una sola administración al día (q.d.).

[0228] Para la presente forma de realización, ABT-263 está presente, a efectos ilustrativos, en la composición farmacéutica en la forma de la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl. Se puede usar cualquier composición de ABT-263 de la presente invención, definidos más acabadamente con anterioridad.

[0229] Al igual que en otras realizaciones, la administración de acuerdo con la presente realización puede ser con alimentación o sin ella, es decir, en una condición sin ayuno o con ayuno. En general, resulta preferible administrarle las presentes composiciones a un paciente que no está en ayunas.

[0230] Puede hallarse información adicional relevante para la presente invención en el artículo publicado recientemente por Tse *et al.* (2008) *Cancer Res.* 68:3421-3428, y hay

datos adicionales disponibles en Cancer Research Online (cancerres.aacrjournals.org/). Este artículo y los datos adicionales se incorporan en su totalidad en la presente documentación a modo de referencia.

EJEMPLOS

[0231] Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención o de problemas que soluciona la invención, pero no se deben considerar taxativos. La caracterización de una forma de realización en particular como desfavorable o no seleccionada para la preparación de un prototipo de formulación no significa necesariamente que dicha forma de realización sea totalmente inoperante o quede fuera del alcance de la invención. alguien con experiencia en el arte, en base a la presente divulgación completa, puede preparar formulaciones aceptables aún usando los ingredientes que aquí se muestra que son menos que óptimos.

Ejemplo 1: Solubilidad de la ABT-263 de origen y la sal *di*-HCl en solventes lípidos

[0232] Se probaron la solubilidad de la ABT-263 de origen (base libre, forma cristalina I) y la sal ABT-263 *di*-HCl en una variedad de solventes lípidos y mezclas de solventes en condiciones ambientales. Los solventes con marcas registradas que figuran en este estudio, a no ser que se hayan identificado aquí anteriormente, son los siguientes (se pueden sustituir por productos sustancialmente equivalentes de otros fabricantes si están disponibles):

Miglyol 810™ de Sasol: triglicéridos caprílicos/cápricos;

Capmul MCM™ de Abitec: caprilato/caprato de glicerilo;

Captex 300™ de Abitec: triglicéridos caprílicos/cápricos;

Labrafil M 2125 CS™ de Gattefossé: linoleato de polioxietileno-glicerilo;

Tween 20™ de Uniqema: Polysorbate 20;

Labrasol™ de Gattefossé: caprilato/caprato de polioxietileno-glicerilo;

Cremophor RH40™: polioxietileno (40) aceite de ricino hidrogenado.

"PE-91" es Phosal 53 MCT™ + etanol, 9:1 en volumen. "LOT-343" es Labrafil M 1944

CSTM + ácido oleico + Tween 80TM, 30:40:30 en peso.

[0233] Los datos sobre solubilidad se presentan en la tabla 4. En algunos casos, que se indican en la tabla 4 con un asterisco (*), la solubilidad fue inicialmente alta pero la precipitación ocurrió luego del reposo.

Tabla 4. Solubilidad (mg/g) de la ABT-263 de origen y sal *di*-HCl en solventes lípidos

Solvente	Original (Forma I)	sal <i>di</i> -HCl
Aceite de maíz	< 86	< 104
Aceite de sésamo	< 75	< 80
Aceite de ricino	*	>78,8
Miglyol 810™	< 76	< 84
Lipoid S75™ MCT	150–200	48,9
Phosal 53 MCT™	> 300	n.d.
Ácido oleico	> 514	< 498
Imwitor 742™	*	> 245
Capmul MCM™	*	> 321
Capmul PG-8™	*	< 43
Capmul PG-12™	*	< 39
Captex 300™	*	< 52
Labrafil M 1944 CS™	> 265	< 45
Labrafil M 2125 CS™	> 290	< 44
PEG-400	> 200	> 278
propilenglicol	*	> 337
Tween 20™	> 256	> 176
Tween 80™	> 256	> 125
Labrasol™	> 242	> 292
Cremophor RH40™	> 226	n.d.
Poloxamer 124	> 231	< 41
PE-91	> 250	89
LOT-343	> 479	n.d.

n.d. no se determinó

Ejemplo 2: Miscibilidad de sistemas ternarios de excipientes con ABT-263 de origen y sal *di*-HCl

[0234] Se evaluó la miscibilidad y solubilidad de la droga en sistemas ternarios que consistían en dos solventes y un tensioactivo usando 20% en peso de base libre de ABT-263 o 10% en peso de sal ABT-263 *di*-HCl. Los solventes que se evaluaron incluyeron Labrafil M 1944 CS™, Imwitor 742™, ácido oleico, Capmul PG-8™, Capmul PG-12™, Lauroglycol 90™ (monolaurato de propilenglicol, que se puede obtener de Gattefossé) y Phosal 53 MCT™. Los tensioactivos que se evaluaron incluyeron Tween 80™, Cremophor RH40™, Gelucire 44/14™ (laurato de polioxietileno-glicerilo, que se puede obtener de Gattefossé) y Labrasol™. Los datos se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Miscibilidad de sistemas ternarios y solubilidad de la ABT-263 de origen y sal

di-HCl

Sistema ternario	% en peso	Miscibilidad de excipientes	Solubilidad de ABT-263	
			Sal 10%	20% base libre
Labrafil M 1944 CS TM	30:45:25	√	√	x
Imwitor 742 TM	40:35:25	√	√	x
Tween 80 TM	30:40:30	√	√	x
(Sistemas LIT)	40:30:30	√	√	x
Labrafil M 1944 CS TM	30:45:25	√	√	√
ácido oleico	40:35:25	√	√	√
Tween 80 TM	30:40:30	√	√	√
(Sistemas LOT)	40:30:30	√	√	√
Capmul PG-8 TM	45:30:25	√	x	x
Labrafil M 1944 CS TM	35:40:25	√	x	x
Tween 80 TM	40:30:30	√	x	x
(C8LT sistemas)	30:40:30	√	x	x
Capmul PG-12 TM	45:30:25	√	√	√
Labrafil M 1944 CS TM	35:40:25	√	√	√
Tween 80 TM	40:30:30	√	√	√
(Sistemas C12LT)	30:40:30	√	√	√
Imwitor 742 TM Labrafil M 1944 CS TM Cremophor RH40 TM (Sistemas ILC)	45:30:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
	35:40:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
	40:30:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
	30:40:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
	60:30:10	√	√	x

Sistema ternario	% en peso	Miscibilidad de excipientes	Solubilidad de ABT-263	
			Sal 10%	20% base libre
	50:40:10	√	√	x
	50:30:20	√	√	x
	40:40:20	√	√	x
Labrafil M 1944 CS™	30:45:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
ácido oleico	40:35:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Cremophor RH40™	30:40:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
(Sistemas LOC)	40:30:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
	30:60:10	√	√	√
	40:50:10	√	√	√
	30:50:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
	40:40:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
Capmul PG-8™	45:30:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Cremophor RH40™	40:30:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
(Sistemas C8LC)	30:40:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
	60:30:10	√	x	x
	50:40:10	√	x	x
	50:30:20	√	x	x
	40:40:20	√	x	x
Capmul PG-12™	45:30:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Cremophor RH40™	40:30:30	x	N/A (vehículo no miscible)	

Sistema ternario	% en peso	Miscibilidad de excipientes	Solubilidad de ABT-263	
			Sal 10%	20% base libre
(Sistemas C12LC)	30:40:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
Lauroglycol 90™	45:30:25	√	√	√
Labrafil M 1944 CS™	35:40:25	x	N/A (vehículo no miscible)	
Cremophor RH40™	40:30:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
(Sistemas LLC)	30:40:30	x	N/A (vehículo no miscible)	
Imwitor 742™	60:30:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
(Sistemas ILG)	40:40:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
ácido oleico	60:30:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
(sistemas OLG)	40:40:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
Capmul PG-8™	60:30:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Gelucire 44/14	50:30:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
(Sistemas C8LG)	40:40:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
Lauroglycol 90™	60:30:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	x	N/A (vehículo no miscible)	
Gelucire 44/14™	50:30:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
(sistemas LLG)	40:40:20	x	N/A (vehículo no miscible)	
Imwitor 742™	60:30:10	√	√	x

Sistema ternario	% en peso	Miscibilidad de excipientes	Solubilidad de ABT-263	
			Sal 10%	20% base libre
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	x
Labrasol™	50:30:20	√	√	x
(sistemas ILL)	40:40:20	√	√	x
ácido oleico	60:30:10	√	√	√
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	√
Labrasol™	50:30:20	√	√	√
(sistemas OLL)	40:40:20	√	√	√
Capmul PG-8	60:30:10	√	x	x
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	x	x
Labrasol™	50:30:20	√	x	x
(sistemas C8LL)	40:40:20	√	√	√
Lauroglycol 90™	60:30:10	√	√	x
Labrafil M 1944 CS™	50:40:10	√	√	x
Labrasol™	50:30:20	√	√	√
(sistemas LLL)	40:40:20	√	√	√

[0235] Todos los sistemas ternarios de excipientes que se probaron que contenían 10–20% de Gelucire 44/14™ mostraron inmiscibilidad. La mayoría de los sistemas que se probaron que contenían más del 20% de Cremophor RH40™ también mostraron inmiscibilidad. Solo en ciertos sistemas donde los excipientes eran miscibles, la ABT-263 como base libre o en forma de sal *di*-HCl fue soluble a las concentraciones que se probaron.

[0236] Los datos para otros sistemas ternarios que contienen excipientes a base de fosfatidilcolina se presentan en el Ejemplo 8, tablas 10 y 11.

Ejemplo 3: Estabilidad química de la base libre de ABT-263 y sal *di*-HCl en solución de lípido

[0237] Se llevaron a cabo estudios preliminares de estabilidad para permitir una comparación lado a lado entre las soluciones en lípidos de ABT-263 en forma de sal *di*-HCl y como base libre. Se disolvió ABT-263 en dos conjuntos separados de vehículos lípidos, Phosal 53 MCT™/etanol (9:1 en volumen; "PE-91") y Labrafil M 1944 CS™/ácido oleico/Tween 80™ (30:40:30 en peso; "LOT-343"). No se incluyó antioxidante, ni se llevó a cabo una purga con nitrógeno del espacio de cabeza. Luego de dejar en reposo las muestras a 40°C (condiciones de estrés) durante hasta 3 semanas, el análisis del total de sulfóxidos indicó que la base libre era significativamente más estable que la sal *di*-HCl en las soluciones que se probaron (Tabla 6). Los niveles totales de degradante también mostraron una tendencia similar (no se muestran los datos). El aumento del nivel de degradante fue acompañado por un cambio del color. Las soluciones de sal *di*-HCl mostraron con el envejecimiento un pronunciado oscurecimiento del color mientras que las soluciones de base libre mostraron muy poco cambio del color.

Tabla 6. Formación de sulfóxido en soluciones en lípido de base libre de ABT-263 y sal *di*-HCl

Tiempo (semanas)	% total de sulfóxidos (peso en peso)			
	Solución A		Solución B	
	base libre	sal <i>di</i> -HCl	base libre	sal <i>di</i> -HCl
	25 mg/ml	25 mg/ml	100 mg/ml	100 mg/ml
0	0,05	0,07	2,49	2,24
1	0,27	0,79	3,70	7,15
2	0,53	1,90	4,11	37,52
3	0,84	3,44	sin datos	sin datos

Ejemplo 4: Estabilidad química de la base libre de ABT-263 en diversas soluciones en lípidos

[0238] Se evaluó la estabilidad química de la base libre de ABT-263 en solución en diversos excipientes lípidos realizando una prueba bajo estrés de dos semanas a 40°C, sin antioxidante ni purga con nitrógeno. En la tabla 7 se presentan los resultados.

Tabla 7. Formación de sulfóxido en soluciones en lípido de base libre de ABT-263

Solvente lípido	Concentración (mg/g)	% total de sulfóxidos* (peso en peso)		
		Inicial	1 sem ana	2 sema nas
Lipoid S75™ MCT	100	0,21	0,33	0,51
Imwitor 742™	25**	0,25	0,20	0,14
Capmul PG-8™	25**	0,21	0,25	0,19
Tween 80™	100	0,20	0,59	0,84
Crillet 4HP™	100	0,18	0,44	0,64
Plurol Oleique CC497™***/ Lipoid S75™ MCT 50:50 v/v	50**	0,31	2,41	6,26
Labrafil M 1944 CS™	100	0,30	5,86	9,16
ácido oleico (super- refinado)	100	0,04	0,18	0,29
Phosal 53 MCT™/ etanol 9:1 v/v	50	n.d.	0,14	0,18

* El sulfóxido se analizó como pico de % con relación al de la ABT-263

** se utilizó una menor concentración debido a la baja solubilidad de la droga en el vehículo lípido

*** oleato de poliglicerilo, que se puede obtener de Gattefossé

n.d. no detectable

[0239] Del estudio anterior se puede resumir lo siguiente.

- Se vio muy poco aumento de los sulfóxidos o solo un leve aumento en excipientes lípidos a base de fosfatidilcolina tales como Phosal 53 MCT™ o Lipoid S75™ MCT.
- Se vio muy poco aumento de los sulfóxidos o solo un leve aumento en Imwitor 742™, Capmul PG-8™ y ácido oleico (grado super-refinado).
- Se vio un aumento moderado del sulfóxido en Tween 80™. La degradación se hizo más lenta cuando se utilizó un más puro grado de Polysorbate 80 (Crillet 4HP™).
- Labrafil M 1944 CS™ y Plurol Oleique CC497™ estuvieron ambos asociados con una degradación significativa de la ABT-263. Ambos excipientes contienen ácido oleico en su estructura, y se sabe que la naturaleza insaturada del ácido oleico promueve la reacción de oxidación. Esta puede ser la razón de la inestabilidad química de la droga en dichos excipientes.

Ejemplo 5: Estabilidad química de la base libre de ABT-263 en sistemas de soluciones ternarias de lípidos

[0240] Aunque ABT-263 pareció ser estable en ácido oleico super-refinado durante el estudio con estrés de dos semanas del Ejemplo 4, una prueba subsiguiente usando vehículos multicomponentes mostró que las soluciones de droga que contenían ácido oleico produjeron cambios del color luego del reposo. Se llevó a cabo un estudio comparativo de almacenamiento a la temperatura ambiente usando soluciones de ABT-263 en Imwitor 742™/ácido oleico/Tween 80™ (30:40:30 en peso; "IOT-343") y Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (40:40:20 en peso; "IPT-442"). El vehículo IOT-343 en sí mismo era incoloro, y el agregado de la base libre de ABT-263 en un 10% en peso al vehículo solo lo tornó de una tonalidad muy levemente amarilla, pero el color de la

solución de ABT-263 que se obtuvo como resultado se oscureció significativamente con el almacenamiento. Esto fue diferente de una solución de base libre de ABT-263 al 10% en peso en solución en IPT-442, que comenzó con un vehículo de color amarillo, pero solo se oscureció levemente con el almacenamiento. El análisis por HPLC de las dos soluciones de droga luego del almacenamiento en condiciones ambientes durante 3 meses confirmó que el cambio del color estuvo correlacionado con la degradación (los niveles totales de sulfóxido fueron del 1,3% para el sistema IOT-343 y 0,5% para el sistema IPT-442). Por lo tanto, el ácido oleico quedó excluido de los excipientes lípidos para utilizar para la formulación líquida de ABT-263 para rellenar cápsulas.

[0241] Otras pruebas de estrés realizadas con soluciones de base libre de ABT-263 en lípidos usando diferentes combinaciones ternarias de lípidos mostraron que Labrafil M 1944 CS™ también se asoció con una significativa degradación oxidativa del ABT-263. Como muestran los resultados de una prueba bajo estrés de tres semanas que se presentan en la tabla 8, las formulaciones que contenían Labrafil M 1944 CS™ mostraron un significativo aumento del sulfóxido con el almacenamiento a 40°C sin antioxidante ni purga con nitrógeno. Por otro lado, una solución de ABT-263 en Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/Tween 80™ (20:50:30 en peso; "IPT-253") que no tenía ni ácido oleico ni Labrafil M 1944 CS™ mostró una estabilidad química muy mejorada en comparación con las otras formulaciones que se probaron, es decir Labrafil M 1944 CS™/ácido oleico/Tween 80™ (30:40:30 en peso; "LOT-343") y Labrafil M 1944 CS™/Imwitor 742™/Tween 80™ (40:30:30 en peso; "LIT-433"). Por lo tanto, tanto Labrafil M 1944 CS™ como el ácido oleico quedaron excluidos de los excipientes lípidos para utilizar para hacer formulaciones líquidas de ABT-263 para rellenar cápsulas.

Tabla 8. formación de sulfóxido en soluciones ternarias de lípidos de la base libre de
ABT-263

Sistema ternario de solventes lípidos	Concentraci ón (mg/g)	% peso en peso total de sulfóxidos*			
		Inici a l	1 sem ana	2 sema nas	3 sema nas
LOT-343	100	2,49	3,70	4,11	sin datos
LIT-433	100	0,21	3,20	5,13	sin datos
LIT-433	150	0,23	2,28	3,61	3,80
IPT-253	150	n.d.	0,26	0,47	0,56

* el sulfóxido se analizó como el pico de % con relación al de la ABT-263

n.d. no detectable

Ejemplo 6: Pruebas de antioxidantes para la base libre de ABT-263 en solución en
sistemas de lípidos

[0242] Se evaluó la efectividad de diferentes antioxidantes para inhibir la degradación oxidativa en soluciones en lípidos que contenían la base libre de ABT-263 en 100 mg/g en dos diferentes soluciones en sistemas de lípidos: (1) Lipoid S75™ MCT y (2) un sistema ternario de lípidos (LIT-433; ver anterior). Este último se seleccionó a propósito como un sistema que promueve una degradación significativa en un corto tiempo, para seleccionar los antioxidantes. En la tabla 9 se muestra la formación de sulfóxido durante la prueba de dos semanas bajo estrés a 40°C con purga con nitrógeno.

Tabla 9. Efecto de los antioxidantes sobre la formación de sulfóxido en soluciones de base libre de ABT-263

Antioxi nte	Concentra ción de antioxi dante	% peso en peso total de sulfóxidos*					
		En Lipoid S75™ MCT			En LIT-433		
		Inici a l	1 se ma na	2 se ma na s	Inici a l	1 se ma na	2 se ma na s
ninguno		0,0 6	0,42	0,68	0,2 1	3,20	5,13
Palmitato de ascor bilo	100% molar**	n.d.	n.d.	n.d.	0,3 1	1,37	2,07
BHA	100% molar**	0,1 3	0,26	0,30	0,4 3	2,25	3,66
BHT	100% molar**	0,0 8	0,17	0,27	0,3 7	2,07	3,40
Metabisu lfito de Na ***	0,1% (peso en peso)	solución turbia			0,1 8	1,95	3,07
Tiosulfat o de Na ***	0,1% (peso en peso)	solución turbia			0,1 8	2,64	4,31
tioglicero l	100% molar**	0,0 8	0,09	0,13	0,3 3	0,50	0,56

Antioxida nte	Concentra ción de antioxi dante	% peso en peso total de sulfóxidos*					
		En Lipoid S75™ MCT			En LIT-433		
		Inici a l	1 se ma na	2 sem ana s	Inici a l	1 se ma na	2 sem ana s
α- tocof erole s	145% molar**	0,2 0	0,27	0,50	0,4 1	3,99	9,23

n.d. no se determinó (el palmitato de ascorbilo no se pudo disolver en una concentración molar relativa del 100% en este solvente)

* el sulfóxido se analizó como el pico de % con relación al de la ABT-263

** concentración molar con relación a ABT-263

*** para agregar el antioxidante se preparó una solución madre acuosa al 15% peso en volumen.

[0243] La base libre de ABT-263 se degradó en mucho menor extensión en el vehículo Lipoid S75™ MCT que en el sistema de vehículo LIT-433. El tioglicerol proveyó una efectiva inhibición de la oxidación de la droga en ambos sistemas de vehículos. En el sistema de vehículo LIT-433, el palmitato de ascorbilo, el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), el metabisulfito de sodio y el tiosulfato de sodio inhibieron la degradación oxidativa hasta cierto grado en las concentraciones que se probaron, pero los α-tocoferoles no fueron efectivos. Se debe hacer notar que las concentraciones de metabisulfito de sodio y tiosulfato de sodio fueron muchísimo menores que aquellas con equivalencia molar a ABT-263. Aún a las bajas concentraciones que se usaron, el agregado de agua con dichos antioxidantes produjo soluciones turbias. Las concentraciones de palmitato de ascorbilo, BHA y BHT fueron mucho mayores que las

que se utilizan típicamente con propósitos de servir como antioxidantes.

Ejemplo 7: BHA como antioxidante para la base libre de ABT-263 en sistemas de soluciones ternarias de lípidos

[0244] Debido a su favorable naturaleza lipofílica y amplio uso como antioxidante en los sistemas de lípidos, se probó la efectividad como antioxidante del BHA, a una concentración más típica para el BHA, en otros dos sistemas adicionales de vehículos ternarios, IPT-253 y LIT-433, que contenían ABT-263 en 150 mg/g. Las pruebas se realizaron en condiciones de estrés a 40°C sin purga con nitrógeno. Como se muestra en la tabla 10, en ambos sistemas, el agregado de 0,2% peso en peso de BHA no aportó ninguna inhibición de la formación de sulfóxido. Se concluyó que los tipos de antioxidantes que actúan como secuestrantes de radicales libres tales como BHA y BHT no parecen ser útiles para proteger a ABT-263 de la degradación oxidativa en soluciones en lípidos.

Tabla 10. Efecto del BHA sobre la formación de sulfóxido en soluciones de base libre de ABT-263

Sistema ternario	Antioxidante	% peso en peso total de sulfóxidos				
		Inici a l	1 sema na	2 sema nas	3 sema nas	4 sema nas
IPT-253	ninguno	n.d.	0,26	0,47	0,56	0,67
	0,2% peso en peso de BHA	0,06	0,29	0,49	0,58	0,68
LIT-433	ninguno	0,23	2,28	3,61	3,86	4,19
	0,2% peso en peso de BHA	0,24	2,22	3,54	3,80	4,19

n.d. no detectable

Ejemplo 8: Soluciones de la base libre de ABT-263 en sistemas de fosfolípidos

[0245] En base a los anteriores estudios, se concluyó que los excipientes que contienen fosfatidilcolina Phosal 53 MCT™ y Lipoid S75™ MCT proporcionaron una buena estabilidad química y solubilidad de la droga para la base libre de ABT-263. Sin embargo, dichos excipientes premezclados no son apropiados para utilizar solo como vehículo para una cápsula rellena de ABT-263 líquido, debido ya sea a su alta viscosidad (Phosal 53 MCT™) o a una solubilidad insuficiente de la droga (Lipoid S75™ MCT). Se podría utilizar Polysorbate 80 para aumentar la solubilidad de la droga en el vehículo. Se podrían utilizar excipientes tales como Capmul PG-8™ o Inwitor 742™ para reducir la viscosidad de la solución de lípido. Ambos demostraron ser químicamente compatibles con ABT-263. Se prefirió a Inwitor 742™ sobre Capmul PG-8™ en base a la experiencia previa en productos medicamentos aprobados por la FDA.

[0246] Por lo tanto, al desarrollar un prototipo de cápsula rellena de líquido, se enfocó la atención en excipientes tales como Phosal 53 MCT™, Lipoid S75™ MCT, Polysorbate 80 (prefiriéndose las formas más puras tales como Criliet 4HP™ y el Tween 80™ super-refinado) e Imwitor 742™.

[0247] Se investigaron dos vehículos de sistemas ternarios de lípidos que contenían ya sea sistemas Imwitor 742™/Phosal 53 MCT™/ Tween 80™ (que se abrevia "IPT") o sistemas Imwitor 742™/Lipoid S75™ MCT/Tween 80™ (que se abrevia "IST") en diversas proporciones de excipientes en un estudio para prototipos de formulaciones para cápsulas. El nivel de Imwitor 742™ en la mezcla ternaria se limitó a no más del 40%, y el nivel de Polysorbate 80 a no más que del 20%. El sufijo de tres dígitos luego de "IPT" o "IST" se refiere a los respectivos porcentajes de los tres ingredientes del excipiente, omitiendo en cada caso el cero final.

[0248] La selección de los prototipos de formulación se realizó en base a la miscibilidad del vehículo, solubilidad de la base libre de ABT-263 en el vehículo, viscosidad de la solución que se obtiene como resultado (juzgada por la severidad de la formación de hilos al ser liberado desde un gotero) y propiedad de autodispersión de la solución de droga (con una carga de droga del 10% en peso), tal como se resume en las tablas 11 y 12 para los sistemas IPT y IST respectivamente. Los diagramas de fases esquemáticos para los sistemas IPT e IST (Figuras 1 y 2) ilustran adicionalmente el proceso de selección.

[0249] Como se puede ver en las tablas 11 y 12 y en los diagramas de fases de las Figuras 1 y 2, los sistemas IPT en general proporcionaron una mejor miscibilidad del vehículo, solubilidad de la droga y dispersabilidad que los correspondientes sistemas IST. IPT-262 y IST-262 (que más adelante fueron reemplazados por IST-172) se seleccionaron como prototipos de los sistemas de vehículo, en base a los siguientes razonamientos.

[0250] Es necesario un solvente a base de fosfatidilcolina (por ejemplo en la forma de Phosal 53 MCT™ o Lipoid S75™ MCT) para asegurar tanto la estabilidad química como

la biodisponibilidad (véase más adelante) de la formulación para cápsulas. La cantidad de dicho solvente es virtualmente ilimitada debido a la baja toxicidad y alta tolerancia de la lecitina que se utiliza en los productos para vía oral.

[0251] El Polysorbate 80 (especialmente los grados de alta pureza) es necesario para facilitar la solubilidad de la droga en el vehículo y para mejorar la dispersabilidad en sí misma de la formulación de lípidos. En base a una dosis diaria típica de ABT-263 (*por ejemplo*, 200–250 mg) y una dosis diaria máxima de Polysorbate 80 (418 mg), es razonable limitar el nivel de Polysorbate 80 a no más del 20% en el vehículo para un prototipo de formulación con una carga de droga del 10%. Los niveles mayores de Polysorbate 80 también son desfavorables debido a consideraciones referentes a la estabilidad química.

[0252] En los sistemas IPT, el Imwitor 742™ es necesario para reducir la viscosidad de la solución final de droga hasta un nivel que permita rellenar a máquina las cápsulas. En el sistema IST, el Imwitor 742™ también es necesario para aumentar la miscibilidad del sistema de vehículo, porque el Lipoid S75™ MCT y el Polysorbate 80 no son miscibles en todas las proporciones. Sin embargo, la cantidad de Imwitor 742™ está limitada a no más del 20% en ambos prototipos de sistemas.

[0253] Se podrá notar en la tabla 12 que el sistema IST-172 muestra una miscibilidad deficiente del vehículo. Sin embargo, se descubrió que al agregar la base libre de ABT-263 la miscibilidad de todo el sistema era aceptable; por lo tanto la formulación IST-172 pasó a ser un prototipo líquido aceptable para la encapsulación.

Tabla 11. Propiedades de formulación de sistemas IPT que contienen 10% de base libre de ABT-263

Vehículo	Miscibilidad del vehículo	Solubilidad de la droga	Formación de hilo*	Dispersabilidad (descripción)
IPT-190	√	√	++	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-280	√	√	++	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-370	√	√	++	Se dispersó con agitación suave
IPT-460	√	√	+	Se dispersó con agitación suave
IPT-091	√	√	+++	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-181	√	√	++	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-271	√	√	+	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-361	√	√	+	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-451	√	√	—	Se dispersó con agitación suave
IPT-082	√	√	+++	Se dispersó con agitación vigorosa
IPT-172	√	√	++	Se dispersó con agitación suave
IPT-262	√	√	+	Se dispersó con agitación suave
IPT-352	√	√	+	Se dispersó con agitación suave
IPT-442	√	√	—	Se dispersó con agitación suave

√ vehículo miscible, o droga completamente disuelta en el vehículo

* formación de hilo: +++ extrema; ++ significativa; + leve; — ninguna

Tabla 12. formulación propiedades de sistemas IST que contienen 10% de base libre de ABT-263

Vehículo	Miscibilidad del vehículo	Solubilidad de la droga	Formación de hilo*	Dispersabilidad (descripción)
IST-190	√	√	—	Las gotas de aceite se dispersaron, pero no lo hicieron hasta que se sacudió vigorosamente
IST-280	√	√	—	Las gotas de aceite se dispersaron, pero no lo hicieron hasta que se sacudió vigorosamente
IST-370	√	x	n/a	n/a
IST-460	√	x	n/a	n/a
IST-091	x	√	n/a	n/a
IST-181	x	√	—	Se dispersó con agitación suave
IST-271	√	√	—	Se dispersó con agitación suave
IST-361	√	x	n/a	n/a
IST-451	√	x	n/a	n/a
IST-082	x	n/a	n/a	n/a
IST-172	x	√	++	Se dispersó rápidamente con agitación suave
IST-262	√	√	+	Se dispersó rápidamente con agitación suave

Vehículo	Miscibilidad del vehículo	Solubilidad de la droga	Formación de hilo*	Dispersabilidad (descripción)
IST-352	√	√	+	Se dispersó con agitación suave
IST-442	√	x	n/a	n/a

√ vehículo miscible, o droga completamente disuelta en el vehículo

x vehículo inmiscible o miscible pero turbio, o presencia de sólidos residuales (debido a droga no disuelta o precipitación)

n/a no se hizo la solución debido a un vehículo inmiscible, o no se llevó a cabo la prueba de dispersabilidad debido a que la droga no se disolvió

* formación de hilo: +++ extrema; ++ significativa; + leve; – ninguna

Ejemplo 9: Selección del antioxidante para soluciones a base de fosfolípidos de la base libre de ABT-263

[0254] En base a la selección inicial del antioxidante (véase el Ejemplo 6), se realizaron estudios adicionales de estabilidad acelerados sobre las dos prototipos de formulación usando ya sea metabisulfito de sodio (NaMTBS) o tioglicerol como antioxidantes, junto con 0,01% de EDTA.

[0255] Se evaluó la solubilidad del NaMTBS puro en soluciones IPT-262 y IST-262 que contenían 10% de base libre de ABT-263 y 0,01% de EDTA (como edetato cálcico disódico). Luego de 5 días de mezcla rotativa en condiciones de temperatura ambiente, en todas las soluciones quedaron sólidos, con concentraciones de NaMTBS sólido tan bajas como del 0,05% peso en peso (o una concentración molar de aproximadamente 2% con relación a ABT-263).

[0256] Debido a la mala solubilidad en lípidos del NaMTBS, una forma alternativa de

introducirlo en la solución de lípido es agregar una solución madre acuosa concentrada de NaMTBS a la solución de lípido. Por ejemplo, se obtuvo una solución cristalina cuando a una solución de 50 mg/ml de base libre en Phosal 53 MCT™/etanol 9:1 v/v se le agregó una solución al 15% peso en volumen de NaMTBS hasta una concentración final de NaMTBS de 9,67 mg/ml (o una concentración molar 100% con relación a la ABT-263). Sin embargo, como la concentración final de NaMTBS aumentó a un 150% con relación a la concentración molar o más, usando una solución madre al 15% peso en volumen, la solución de lípido se tornó turbia. Al usar una solución madre a una concentración mayor del 20% también se obtuvo una solución turbia, lo que indica que las cantidades en exceso tanto de agua como de NaMTBS pueden hacer que se obtenga una solución turbia.

Ejemplo 10: formación de sulfóxido en formulaciones a base de fosfolípidos que contienen antioxidantes

[0257] Los resultados de un estudio de estabilidad acelerado de dos semanas (condiciones de estrés: 40°C, con purga con nitrógeno), como se muestra en la tabla 13, indicaron que el tioglicerol no es tan efectivo como el NaMTBS para inhibir la formación de sulfóxido en ambos prototipos de formulación.

[0258] Sin embargo, los resultados del estudio también mostraron que el agregado de agua con NaMTBS puede influir de manera negativa sobre la estabilidad química de la solución de droga, y se ha mostrado que esto sucede independientemente de la forma de la ABT-263 (base libre o sal *di*-HCl) o del sistema de vehículo que se utilice (véase tabla 14; estudio de dos semanas a 40°C, con purga con nitrógeno). Debido a esta razón, se seleccionó una concentración final del 0,05% (peso en peso) de NaMTBS, y la concentración de la solución madre de MTBS también se debería mantener por debajo de aproximadamente 15% peso en volumen para evitar turbidez.

**Tabla 13. formación de sulfóxido en prototipos líquidos para la encapsulación de
ABT-263**

Vehículo	Antioxidante	% de agua que se agregó*	% peso en peso total de sulfóxidos		
			Inicial	1 semana	2 semanas
IST-172	ninguno	0	0,06	0,34	0,54
IST-172	0,05% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,32	0,19	0,28	0,22
IST-172	0,55% Tioglicerol + 0,01% de EDTA	0	0,22	0,27	0,55
IPT-262	Ninguno	0	0,14	0,41	0,55
IPT-262	0,05% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,32	0,43	0,31	0,23
IPT-262	0,55% Tioglicerol + 0,01% de EDTA	0	0,11	0,26	0,42

* contribución al agua como % de la formulación por la solución madre 15% peso
en volumen de NaMTBS

Tabla 14. formación de sulfóxido en ABT-263 soluciones en lípidos: efectos de NaMTBS y agua

Vehículo	Forma de ABT-263	Concentración de ABT-263	Antioxidante	Agua %	% peso en peso total de sulfóxidos
PE-91	base libre (Forma I)	50 mg/ml	ninguno	0	0,47
PE-91	base libre (Forma I)	50 mg/ml	ninguno	3,00	0,66
PE-91	sal di-HCl	50 mg/ml	ninguno	0	1,90
PE-91	sal di-HCl	50 mg/ml	0,05% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,32	0,53
PE-91	sal di-HCl	50 mg/ml	0,1% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,61	0,84
PE-91	sal di-HCl	50 mg/ml	0,2% NaMTBS + 0,01% de EDTA	1,17	0,97
IST-172	base	100 mg/g	ninguno	0	0,54

Vehículo	Forma de ABT-263	Concentración de ABT-263	Antioxidante	Agua %	% peso en peso total de sulfóxidos
	libre (Forma I)				
IST-172	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,05% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,32	0,22
IST-172	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,1% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,61	0,22
IST-172	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,2% NaMTBS + 0,01% de EDTA	1,17	0,58
IPT-262	base libre (Forma I)	100 mg/g	ninguno	0	0,55
IPT-262	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,05% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,32	0,23

Vehículo	Forma de ABT-263	Concentración de ABT-263	Antioxidante	Agua %	% peso en peso total de sulfóxidos
	a I)				
IPT-262	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,1% NaMTBS + 0,01% de EDTA	0,61	0,37
IPT-262	base libre (Forma I)	100 mg/g	0,2% NaMTBS + 0,01% de EDTA	1,17	0,58

Ejemplo 11: Farmacocinética *in vivo* de prototipos de cápsulas rellenas de líquido

[0259] Se dosificaron perros con dos prototipos de cápsulas rellenas de formulación líquida de 100 mg/g de base libre de ABT-263 (dosis única, sin ayunar) para evaluar su farmacocinética *in vivo* en comparación con soluciones para uso oral de 50 mg/ml de base libre de ABT-263 y sal *di*-HCl en Phosal 53 MCT™/etanol 9:1 v/v con 0,01% de EDTA.

[0260] Cada formulación se evaluó en un grupo de seis perros con una dosis de 50 mg/perro. Las formulaciones A (IPT-262) y B (IST-262) se dosificaron en el mismo grupo de perros en secuencia, y las Formulaciones C y D se dosificaron a un grupo de perros separado en secuencia. Los perros se hicieron ayunar durante toda la noche antes de la dosificación, pero se les dio alimento 30 minutos antes de la dosificación. Se determinaron las concentraciones en plasma de droga de origen por HPLC-MS/MS al completar cada estudio. Los resultados se presentan en la tabla 15.

[0261] La concentración pico (C_{max}) de la formulación A en plasma fue levemente menor que la de la formulación B, pero la AUC de la formulación A fue mayor que la de la

formulación B, aparentemente debido a una absorción más lenta. La formulación B mostró un T_{max} más consistente pero más corto de 2-3 horas luego de la dosificación. La cápsula rellena de formulación A líquida dio C_{max} en plasma, AUC y biodisponibilidad (F%) comparables a las de las soluciones orales (Formulaciones C y D). En base a dichos resultados, el prototipo de IPT-262 (formulación A) se seleccionó como formulación líquida para rellenar cápsulas para los estudios clínicos en humanos.

Tabla 15. Farmacocinética en perros de los prototipos de cápsulas rellenas de líquido (A y B) contra las formulaciones líquidas comparativas (C y D)

<i>Formulació n</i>	<i>C_{max}(µg/m l)</i>	<i>T_{max} (h)</i>	<i>AUC (µg.h/ml)</i>	<i>F%</i>
A	9,8	4,7	98,6	41, 9
B	11,0	2,5	76,8	31, 8
C	11,3	6,0	107,8	42, 5
D	11,9	4,5	94,1	37, 7

Ejemplo 12: Estabilidad ante el almacenamiento de prototipos de formulación con NaMTBS y sin él

[0262] Se obtuvieron resultados preliminares de estabilidad física y química en dos lotes a escala de laboratorio de un prototipo de formulación líquida de ABT-263 para rellenar cápsulas. La única diferencia entre los dos lotes fue la presencia o ausencia de antioxidante (metabisulfito de sodio). En la tabla 16 se muestran las composiciones de los dos lotes.

Tabla 16. Composición del prototipo líquido para cápsulas que se utilizó en el estudio de estabilidad

Componente	Lote 1 (con antioxidante)		Lote 2 (sin antioxidante)	
	mg por cápsula	% peso en peso	mg por cápsula	% peso en peso
base libre de ABT-263	50,0	10,0	50,0	10,0
metabisulfito de sodio	0,25	0,05	—	—
edetato cálcico disódico	0,025	0,005	0,025	0,005
agua*	2,48	0,50	0,23	0,05
Phosal 53 MCT™	268,35	53,67	269,85	53,97
Mono- y glicéridos dicaprílicos/cápricos	89,45	17,89	89,95	17,99
polisorbato 80	89,45	17,89	89,95	17,99
Total	500,0	100,0	500,0	100,0

* solo incluye el agregado de agua con el metabisulfito de sodio y edetato cálcico disódico

[0263] Los líquidos con la composición que se muestra en la tabla 16 se encapsularon en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0 y la cápsulas se pusieron en envases de tipo blister para un estudio de estabilidad química. En la tabla 17 se presentan los datos luego de un mes de almacenamiento en diversas condiciones. En la tabla 17 se muestran los contenidos de agua según se determinaron por análisis, y no se relacionan directamente con la cantidad de agua que se agregó con el NaMTBS y el edetato cálcico disódico como en la tabla 16.

Tabla 17. Estabilidad química resultados for prototipo de cápsulas con y sin antioxidante

Lote	Condiciones De almacenamiento	Inicial			1 mes		
		Total de sulfóxidos	Total de degradantes	Contenido de agua (%)*	total de sulfóxidos	total de degradantes	contenido de agua (%)
1 (con antioxidante)	5°C	n.d.	0,03%	2,7	n.d.	0,03%	3,1
	25°C 60% RH	n.d.	0,03%	2,7	n.d.	0,06%	3,6
	40°C 75% RH	n.d.	0,03%	2,7	n.d.	0,03%	4,8
2 (sin antioxidante)	5°C	0,08%	0,14%	3,2	0,12%	0,17%	3,3
	25°C 60% RH	0,08%	0,14%	3,2	0,08%	0,11%	3,1
	40°C 75% RH	0,08%	0,14%	3,2	0,29%	0,42%	3,8

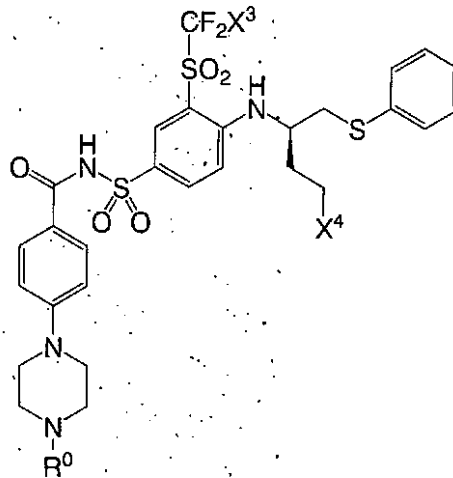
* Contenido inicial de agua de la solución de relleno: 0,4% para el lote 1; 0,2% para el lote 2

n.d. no detectable

[0264] En la tabla 17 se puede ver que el agregado del antioxidante metabisulfito de sodio inhibió significativamente el aumento del total de sulfóxidos, especialmente en condiciones de almacenamiento de estrés a 40°C y 75% RH.

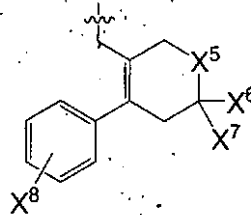
REIVINDICACIONES:

1. Un composición farmacéutica para suministrar en forma oral
CARACTERIZADA PORQUE comprende (a) un compuesto de fórmula I:



donde X^3 es cloro o flúor; y

- (1) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo; y R^0 es



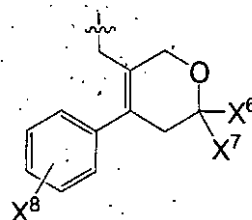
donde

X^5 es CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

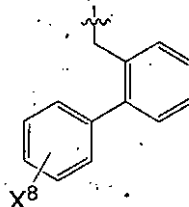
X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo; o

- (2) X^4 es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo; y R^0 es



donde X^6 , X^7 y X^8 son según se dijo anteriormente; o

(3) X^4 es morfolin-4-ilo o $N(CH_3)_2$; y R^0 es



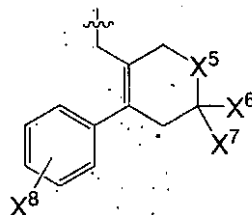
donde X^8 es según se dijo anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma; (b) un antioxidante calcógeno más pesado farmacéuticamente aceptable; y (c) un vehículo lípido farmacéuticamente aceptable sustancialmente no acuoso; donde dicho compuesto y el antioxidante están formando una solución en el vehículo lípido.

2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X^3 es fluoro.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X^4 es morfolin-4-ilo.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, R^0 es



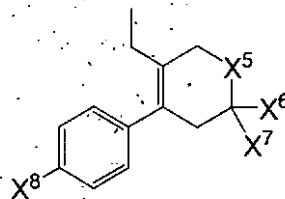
donde

X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, R^0 es



donde

X^5 es O, CH_2 , $C(CH_3)_2$ o CH_2CH_2 ;

X^6 y X^7 son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

X^8 es flúor, cloro, bromo o yodo.

6. La composición de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X^5 es CH_2 o $C(CH_3)_2$ y/o cada uno de X^6 y X^7 es metilo y/o X^8 es cloro.

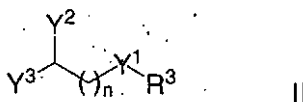
7. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de fórmula I es ABT-263 (N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino-3-((trifluorometil) sulfonil)bencenosulfonamida) o una sal, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma.

8. La composición de la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto es la base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl.

9. La composición de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto está presente en una cantidad de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 mg/ml como equivalente de base libre.

10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9,

CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante comprende uno o más compuestos antioxidantes de fórmula II:



donde

n es 0, 1 o 2;

Y¹ es S o Se;

Y² es NHR¹, OH o H, donde R¹ es alquilo o alquilcarbonilo;

Y³ es COOR² o CH₂OH, donde R² es H o alquilo; y

R³ es H o alquilo;

donde los grupos alquilo opcionalmente están sustituidos de manera independiente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo, amino y alquilcarbonilamino; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o, donde Y¹ es S y R³ es H, un dímero -S-S- de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho dímero.

11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante comprende uno o más compuestos que se seleccionan entre el grupo que consiste en N-acetilcisteína, éster butílico de N-acetilcisteína, éster dodecílico de N-acetilcisteína, éster etílico de N-acetilcisteína, éster metílico de N-acetilcisteína, éster octílico de N-acetilcisteína, éster propílico de N-acetilcisteína, éster estearílico de N-acetilcisteína, éster tetradecílico de N-acetilcisteína, éster tridecílico de N-acetilcisteína, N-acetilmetionina, éster butílico de N-acetilmetionina, éster dodecílico de N-acetilmetionina, éster etílico de N-acetilmetionina, éster metílico de N-acetilmetionina, éster octílico de N-acetilmetionina, éster propílico de N-acetilmetionina, éster estearílico de N-acetilmetionina, éster tetradecílico de N-acetilmetionina, éster

tridecílico de N-acetilmetionina, N-acetilselenocisteína, éster butílico de N-acetilselenocisteína, éster dodecílico de N-acetilselenocisteína, éster etílico de N-acetilselenocisteína, éster metílico de N-acetilselenocisteína, éster octílico de N-acetilselenocisteína, éster propílico de N-acetilselenocisteína, éster estearílico de N-acetilselenocisteína, éster tetradecílico de N-acetilselenocisteína, éster tridecílico de N-acetilselenocisteína, N-acetilselenometionina, éster butílico de N-acetilselenometionina, éster dodecílico de N-acetilselenometionina, éster etílico de N-acetilselenometionina, éster metílico de N-acetilselenometionina, éster octílico de N-acetilselenometionina, éster propílico de N-acetilselenometionina, éster estearílico de N-acetilselenometionina, éster tetradecílico de N-acetilselenometionina, éster tridecílico de N-acetilselenometionina, cisteína, éster butílico de cisteína, éster dodecílico de cisteína, éster etílico de cisteína, éster metílico de cisteína, éster octílico de cisteína, éster propílico de cisteína, éster estearílico de cisteína, éster tetradecílico de cisteína, éster tridecílico de cisteína, cistina, éster dibutílico de cistina, éster di(dodecílico) de cistina, éster dietílico de cistina, éster dimetílico de cistina, éster dioctílico de cistina, éster dipropílico de cistina, éster diestearílico de cistina, éster di(tetradecílico) de cistina, éster di(tridecílico) de cistina, N,N-diacetilcistina, N,N-diacetilcistina éster dibutílico de, éster dietílico de N,N-diacetilcistina, éster di(dodecílico) de N,N-diacetilcistina, éster dimetílico de N,N-diacetilcistina, éster dioctílico de N,N-diacetilcistina, éster dipropílico de N,N-diacetilcistina, éster diestearílico de N,N-diacetilcistina, éster di(tetradecílico) de N,N-diacetilcistina, éster di(tridecílico) de N,N-diacetilcistina, tiodiglicolato de dibutilo, tiodipropionato de dibutilo, tiodiglicolato de di(dodecilo), tiodipropionato de di(dodecilo), tiodiglicolato de dietilo, tiodipropionato de dietilo, tiodiglicolato de dimetilo, tiodipropionato de dimetilo, tiodiglicolato de dioctilo, tiodipropionato de dioctilo, tiodiglicolato de dipropilo, tiodipropionato de dipropilo, tiodiglicolato de diestearilo, tiodipropionato de diestearilo, tiodiglicolato de di(tetradecilo), tiodipropionato de di(tetradecilo), homocisteína, éster butílico de homocisteína, éster

dodecílico de homocisteína, éster etílico de homocisteína, éster metílico de homocisteína, éster octílico de homocisteína, éster propílico de homocisteína, éster estearílico de homocisteína, éster tetradecílico de homocisteína, éster tridecílico de homocisteína, metionina, éster butílico de metionina, éster dodecílico de metionina, éster etílico de metionina, éster metílico de metionina, éster octílico de metionina, éster propílico de metionina, éster estearílico de metionina, éster tetradecílico de metionina, éster tridecílico de metionina, S-metilcisteína, éster butílico de S-metilcisteína, éster dodecílico de S-metilcisteína, éster etílico de S-metilcisteína, éster metílico de S-metilcisteína, éster octílico de S-metilcisteína, éster propílico de S-metilcisteína, éster estearílico de S-metilcisteína, éster tetradecílico de S-metilcisteína, éster tridecílico de S-metilcisteína, selenocisteína, éster butílico de selenocisteína, éster dodecílico de selenocisteína, éster etílico de selenocisteína, éster metílico de selenocisteína, éster octílico de selenocisteína, éster propílico de selenocisteína, éster estearílico de selenocisteína, éster tetradecílico de selenocisteína, éster tridecílico de selenocisteína, selenometionina, éster butílico de selenometionina, éster dodecílico de selenometionina, éster etílico de selenometionina, éster metílico de selenometionina, éster octílico de selenometionina, éster propílico de selenometionina, éster estearílico de selenometionina, éster tetradecílico de selenometionina, éster tridecílico de selenometionina, ácido tioglicólico, ácido tiodipropiónico, tioglicerol, isómeros y mezclas de isómeros de los mismos, y sales de los mismos.

12. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante está presente en una proporción molar con el compuesto de fórmula I de entre aproximadamente 1:10 y aproximadamente 2:1.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante está presente en una proporción molar con el compuesto de fórmula I de entre aproximadamente 8:10 y aproximadamente 10:8.

14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, CARACTERIZADA PORQUE el vehículo comprende un fosfolípido y un componente solubilizante.

15. La composición de la reivindicación 14, CARACTERIZADA PORQUE el fosfolípido comprende fosfatidilcolina.

16. La composición de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE el componente solubilizante del vehículo comprende uno o más glicoles, glicólicos y/o materiales glicéridos.

17. La composición de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, CARACTERIZADA PORQUE el agente solubilizante comprende uno o más triglicéridos de cadena media.

18. La composición de la reivindicación 17, CARACTERIZADA PORQUE el agente solubilizante también comprende uno o más mono- y/o diglicéridos de cadena media.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 14-18, CARACTERIZADA PORQUE además comprende un tensioactivo no fosfolípido.

20. La composición de la reivindicación 19, CARACTERIZADA PORQUE el tensioactivo no fosfolípido comprende uno o más Polysorbates.

21. La composición de la reivindicación 20, CARACTERIZADA PORQUE los uno o más Polysorbates tiene un valor de peróxido menor de aproximadamente 5.

22. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante es poco soluble en lípidos y la composición comprende agua en una cantidad de hasta aproximadamente 1% en peso, suficiente para introducir el antioxidante como una solución madre acuosa.

23. La composición de la reivindicación 22, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante poco soluble en lípidos está presente en una cantidad de entre

aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,2% en peso de la composición.

24. La composición de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante poco soluble en lípidos se selecciona entre el grupo que consiste en sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, tiosulfatos y mezclas de los mismos.

25. La composición de la reivindicación 22 o la reivindicación 23, CARACTERIZADA PORQUE el antioxidante poco soluble en lípidos comprende metabisulfito de sodio o potasio.

26. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, CARACTERIZADA PORQUE además comprende un agente quelante farmacéuticamente aceptable.

27. La composición de la reivindicación 26, CARACTERIZADA PORQUE el agente quelante comprende EDTA o un sal del mismo.

28. Una composición farmacéutica en forma de una solución líquida CARACTERIZADA PORQUE comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso de base libre de ABT-263, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de fosfatidilcolina, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de triglicéridos de cadena media, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de mono- y diglicéridos de cadena media, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% de tensioactivo Polysorbate 80, entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,2% en peso de metabisulfito de sodio o potasio, entre aproximadamente 0,003% y aproximadamente 0,01% de EDTA o una sal del mismo, y entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,8% de agua.

29. La composición de la reivindicación 28, CARACTERIZADA PORQUE además comprende una cápsula donde se encapsula dicha solución líquida.

30. La composición de la reivindicación 28 o la reivindicación 29,

CARACTERIZADA PORQUE la solución líquida consiste esencialmente en entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% en peso de base libre de ABT-263, entre aproximadamente 15% y aproximadamente 60% en peso de fosfatidilcolina, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de triglicéridos de cadena media, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% en peso de mono- y diglicéridos de cadena media, entre aproximadamente 7% y aproximadamente 30% de tensioactivo Polysorbate 80, entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 0,2% en peso de metabisulfito de sodio o potasio, entre aproximadamente 0,003% y aproximadamente 0,01% de EDTA o una sal del mismo, y entre aproximadamente 0,2% y aproximadamente 0,8% de agua.

31. La composición de la reivindicación 29, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cápsula de gelatina dura de tamaño 0 con una solución líquida encapsulada dentro de la misma que comprende aproximadamente 50 mg de base libre de ABT-263, aproximadamente 150 mg de fosfatidilcolina, aproximadamente 75 mg de triglicéridos de cadena media, aproximadamente 90 mg de mono- y diglicéridos de cadena media, aproximadamente 90 mg de tensioactivo Polysorbate 80, aproximadamente 0,25 mg de metabisulfito de sodio o potasio, aproximadamente 0,025 mg de EDTA o una sal del mismo, y aproximadamente 2,5 mg de agua.

32. Uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 CARACTERIZADO PORQUE es para tratar una enfermedad caracterizada por disfunción apoptótica y/o sobreexpresión de una proteína antiapoptótica de la familia Bcl-2, administrando en forma oral una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición a un sujeto que padece la enfermedad.

33. El uso de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

34. El uso de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad

neoplásica se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovarios, cáncer de mamas, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cerviz, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de las glándulas paratiroides, cáncer de las glándulas adrenales, sarcoma de tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y/o del conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor primario o secundario en el cerebro, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en las células T o las células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del riñón y/o el uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no de Hodgkin, tumores en el eje espinal, glioma de tronco cerebral, adenoma de pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma y combinaciones de los mismos.

35. El uso de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad neoplásica es una malignidad linfoide.

36. El uso de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE la malignidad linfoide es linfoma no de Hodgkin.

37. El uso de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad

neoplásica es leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

38. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 32-37, CARACTERIZADO PORQUE la composición que se administra comprende base libre de ABT-263 o ABT-263 *di*-HCl.

39. El uso de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la composición se administra en una dosis de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg de equivalente a la base libre de ABT-263 por día con un promedio del intervalo de tratamiento de entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 7 días.

40. El uso de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE la composición se administra una vez al día en una dosis de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg de equivalente a la base libre de ABT-263 por día.

FORMULACIÓN EN LÍPIDOS ESTABILIZADA DE UN PROMOTOR DE LA APOPTOSIS**RESUMEN**

Una composición farmacéutica que se puede suministrar en forma oral, que comprende a un compuesto inhibidor de las proteínas de la familia Bcl-2, *por ejemplo*, ABT-263, un antioxidante calcógeno más pesado y un vehículo lípido sustancialmente no acuoso, donde dicho compuesto y dicho antioxidante están formando una solución en el vehículo. La composición es apropiada para administrar por vía oral a un sujeto que la necesita para tratar una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de una o más proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, *por ejemplo* cáncer.

HOJA 1 DE 2

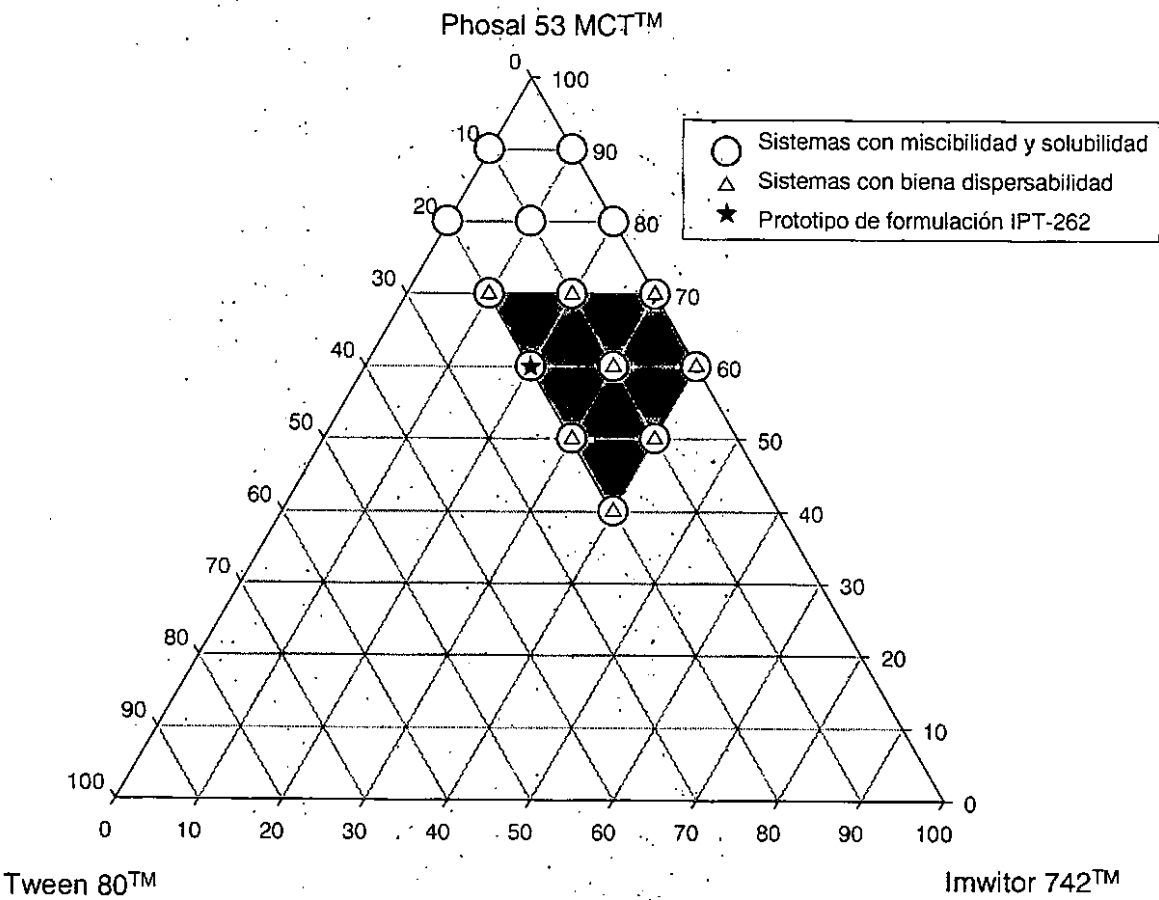


Fig. 1

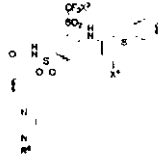


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :	
(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES	
(72) Inventor(es) NATHANIEL CATRON, MICHAEL FICKES, CRISTINA FISCHER, ANTHONY R. HAIGHT, KATHERINE HEEMSTRA, YESHWANT SANZGIRI, ERIC SCHMITT, PING TONG, GEOFF ZHANG, DELIANG ZHOU	
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais
	61/174.299 30/04/2009 US
	61/289.254 22/12/2009 US
(85) Fecha inicio fase nacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha de presentación de la solicitud: 30/04/2010	Fecha: 04/11/2010
No. de solicitud PCT/US2010/033075	N° publicación: WO 2010/127193 A1
(54) Título: FORMULACION DE LIPIDOS ESTABILIZADA DE UN PROMOTOR DE LA APOPTOSIS	

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad. (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) País 61/174.299 30/04/2009 US 61/289.254 22/12/2009 US		(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES (72) Inventor(es) NATHANIEL CATRON MICHAEL FICKES CRISTINA FISCHER Y OTROS (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/04/2010 N° de solicitud PCT/US2010/033075		(87) Publicación internacional Fecha: 04/11/2010 N° publicación: WO 2010/1127193 A1	
(54) Titulo: FORMULACION EN LIPIDOS ESTABILIZADA DE UN PROMOTOR DE LA APOPTOSIS			

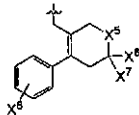
Reivindicación(es):

1. Un composición farmacéutica para suministrar en forma oral CARACTERIZADA PORQUE comprende (a) un compuesto de fórmula I:



donde X³ es cloro o flúor; y

(1) X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH(CH₃)₂), 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo o 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1] hept-5-ilo; y R⁰ es



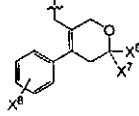
donde

X⁵ es CH₂, C(CH₃)₂ o CH₂CH₂;

X⁶ y X⁷ son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

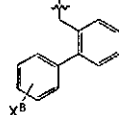
X⁸ es flúor, cloro, bromo o yodo; o

(2) X⁴ es azepan-1-ilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, N(CH₃)(CH(CH₃)₂) o 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-ilo; y R⁰ es



donde X⁶, X⁷ y X⁸ son según se dijo anteriormente; o

(3) X⁴ es morfolin-4-ilo o N(CH₃)₂; y R⁰ es



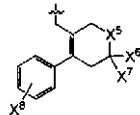
donde X⁸ es según se dijo anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma; (b) un antioxidante calcógeno más pesado farmacéuticamente aceptable; y (c) un vehiculo lipido farmacéuticamente aceptable sustancialmente no acuoso; donde dicho compuesto y el antioxidante están formando una solución en el vehiculo lipido.

2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X³ es fluoro.

3. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X⁴ es morfolin-4-ilo.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, R⁰ es



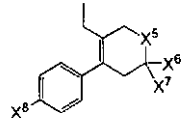
donde

X⁵ es O, CH₂, C(CH₃)₂ o CH₂CH₂;

X⁶ y X⁷ son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

X⁸ es flúor, cloro, bromo o yodo.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, R⁰ es



donde

X⁵ es O, CH₂, C(CH₃)₂ o CH₂CH₂;

X⁶ y X⁷ son ambos hidrógeno o ambos metilo; y

X⁸ es flúor, cloro, bromo o yodo.

6. La composición de la reivindicación 5, CARACTERIZADA PORQUE, en el compuesto de fórmula I, X⁵ es CH₂ o C(CH₃)₂ y/o cada uno de X⁶ y X⁷ es metilo y/o X⁸ es cloro.

7. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto de fórmula I es ABT-263 (N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o una sal, una prodroga, la sal de una prodroga o un metabolito de la misma.

....



No. 11-162226- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 14:57:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 219



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISION A TRAMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art. 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art. 33 Decisión 486/00
Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐