

FORMULACIONES DE COPANLISIB

La presente invención se refiere a:

- un método para preparar una solución a granel (“bulk solution”), acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, (en adelante denominado “proceso de fabricación”);
- una solución a granel, que contiene copanlisib, estable, (en adelante denominada “solución a granel”), de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización;
- un método para liofilizar dicha solución a granel, (en adelante denominado “proceso de liofilización”);
- un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, que contiene particularmente una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado, (en adelante denominado “liofilizado”);
- un método para reconstituir dicho liofilizado, (en adelante denominado “método de reconstitución”); y
- una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, (en adelante denominada “solución reconstituida”).

Copanlisib es un pan-inhibidor intravenoso, novedoso, de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) de clase I con actividad inhibidora de quinasa predominantemente contra las isoformas PI3K- α y PI3K- δ , las cuales se expresan en células B malignas. La vía de PI3K está involucrada en el crecimiento, la supervivencia y el metabolismo celular, y su desregulación cumple una función importante en el linfoma no Hodgkin (LNH).

Copanlisib exhibe un amplio espectro de actividad contra tumores de

múltiples tipos histológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Copanlisib puede ser sintetizado de acuerdo con los métodos proporcionados en la solicitud de patente internacional PCT/EP2003/010377, publicada como WO 04/029055 A1 el 08 de abril, 2004, (la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad), en la página 26 y en las páginas siguientes.

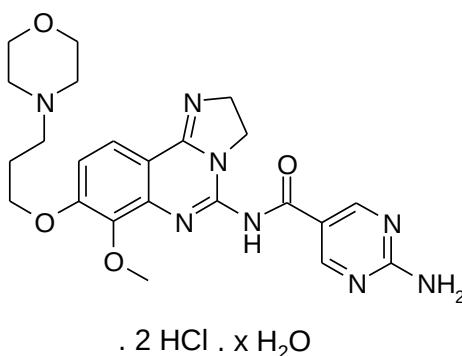
Copanlisib se encuentra publicado en la solicitud de patente internacional PCT/US2007/024985, publicada como WO 2008/070150 A1 el 12 de junio, 2008, (la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad), como el compuesto del Ejemplo 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, la cual es una base libre. Se puede sintetizar la base libre de copanlisib de acuerdo con los métodos proporcionados en WO 2008/070150, página 9 y siguientes, y en la página 42 y siguientes. En WO 2008/070150, página 101 a 107, se proporcionan datos de ensayos biológicos para los compuestos de fórmula (I).

El diclorhidrato de copanlisib, el cual es el diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida, (el cual se denomina en adelante “diclorhidrato de copanlisib”), está publicado en la solicitud de patente internacional PCT/EP2012/055600, publicada como WO 2012/136553 el 11 de octubre, 2012, (la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad), como el compuesto de los Ejemplos 1 y 2: diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida: se puede sintetizar de acuerdo con los métodos proporcionados en dichos Ejemplos 1 y 2.

La base libre de copanlisib y el diclorhidrato de copanlisib también

pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos publicados en la solicitud de patente internacional PCT/EP2015/075789, publicada como WO 2016/071435 el 12 de mayo, 2016, (la cual se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad).

El diclorhidrato de copanlisib existe en forma amorfa o en una de tres formas cristalinas, las cuales son el hidrato I, II y III:



En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario, el término "copanlisib" o "sustancia farmacológica" se refiere a copanlisib en forma de la base libre, o de una sal, tal como un clorhidrato, en particular un monoclórhidrato o un diclorhidrato, o un tosilato, por ejemplo, siendo posible que dicha forma exista como un hidrato, un anhidrato o como una forma amorfa.

El compuesto empleado como sustancia farmacológica en la presente invención es diclorhidrato de copanlisib.

PROBLEMAS TÉCNICOS ESPECÍFICOS ASOCIADOS CON LA FORMULACIÓN DEL COPANLISIB

Copanlisib muestra una creciente solubilidad en soluciones acuosas con disminución del pH lo cual, sin embargo, está asociado con una disminución de la estabilidad y, adicionalmente, con una baja tolerabilidad local de una potencial formulación determinada.

El diclorhidrato de copanlisib muestra una solubilidad dependiente del pH: es libremente soluble en ácido clorhídrico 0,1 M, buffer de fosfato pH 1, buffer de fosfato pH 2, buffer de citrato pH 3. Es soluble en buffer de citrato pH 4. Es muy ligeramente soluble en buffer de citrato pH 5. Es prácticamente insoluble en buffer de fosfato pH 6 y en buffer de fosfato pH 7.

De acuerdo con la definición de IUPAC, la solubilidad es la composición analítica de una solución saturada expresada como una proporción de un soluto designado en un solvente designado.

La solubilidad es la propiedad de una sustancia química sólida, líquida o gaseosa denominada soluto de disolverse en un solvente sólido, líquido o gaseoso. La solubilidad de una sustancia depende fundamentalmente de las propiedades físicas y químicas del soluto y del solvente así como también de la temperatura, de la presión y del pH de la solución. El grado de solubilidad de una sustancia en un solvente específico se mide como la concentración de saturación, donde el agregado de más soluto no aumenta la concentración de la solución y comienza a precipitar la cantidad en exceso de soluto. La solubilidad de una sustancia es una propiedad totalmente diferente de la velocidad de solución, la cual es qué tan rápido se disuelve.

Bajo ciertas condiciones, puede excederse la solubilidad en equilibrio para proporcionar una llamada solución supersaturada, la cual es metaestable.

Las soluciones supersaturadas cristalizarán bajo condiciones específicas (véase el artículo "*Crystallization of molecular systems from solution: phase diagrams, supersaturation and other basic concepts*", [*"Cristalización de sistemas moleculares de la solución: diagramas de*

fase, supersaturación y otros conceptos básicos”] *Chemical Society Reviews, RSC Publishing. 43: 2286*). En una solución normal, una vez que se disuelve la cantidad máxima de soluto, el agregado de más soluto provocaría que el soluto disuelto precipitara y/o que el soluto no se disuelva en absoluto (véase el artículo *“Mechanism of precipitate formation during spontaneous crystallization from supersaturated aqueous solutions”* [*“Mecanismo de formación del precipitado durante la cristalización espontánea a partir de soluciones acuosas supersaturadas”*]; *Chem. Review. 83: 343–364. 2014*). Hay casos en los que se disminuye la solubilidad de una solución saturada manipulando la temperatura, la presión o el volumen aunque no ocurre un estado supersaturado. En estos casos, el soluto simplemente precipitará. Esto sucede porque una solución supersaturada está en un estado de energía superior que una solución saturada.

Significativamente, solubilidad es aplicable a todas las áreas de química, geoquímica, inorgánica, física, orgánica y bioquímica. En todos los casos, dependerá de las condiciones físicas (temperatura, presión y concentración) y la entalpía y entropía relacionadas directamente con los solventes y los solutos en cuestión.

La liofilización tradicional es un proceso complejo que requiere un equilibrio cuidadoso de producto, equipo, y técnicas de procesamiento (véase *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences. 3(4). 2013*). Además de las diversas ventajas, la liofilización también tiene muchas desventajas tales como tiempos de procesamiento largos, procesamiento aséptico, limitaciones en relación con el tamaño y el volumen de llenado de los recipientes adecuados y los costos relacionados. Como la liofilización es un proceso complejo, se necesita una cierta experiencia y conocimiento acerca de la temperatura de formulación/ temperatura de colapso crítica de la formulación y los

parámetros de liofilización. La estructura de torta del liofilizado y el estado sólido de los ingredientes activos e inactivos se ven afectados tanto por la composición como por los parámetros del procesamiento.

En el caso específico de copanlisib, la dosis terapéutica necesaria de copanlisib es soluble únicamente en grandes volúmenes de diluyente o a un pH el cual no es bien tolerado para y después de aplicaciones parenterales, es decir, durante y después de la administración. Las formulaciones parenterales debieran apuntar a ser isotónicas y con pH variable dentro de un rango de valores tolerables ("euhydic"). Las formulaciones parenterales deberían tener un valor de pH el cual esté de conformidad con el valor de pH fisiológico en el sitio de aplicación o, en el caso de las infusiones, con el valor de pH fisiológico de la sangre. Teniendo en cuenta la capacidad de amortiguación de los tejidos humanos, órganos y de la sangre, las formulaciones parenterales con volumen pequeño con valores de pH de 4-8 son consideradas bien aceptadas.

Según lo mencionado *supra*, copanlisib muestra una solubilidad dependiente del pH y una inestabilidad dependiente del pH: copanlisib muestra inestabilidad hidrolítica en diversos medios tales como agua, buffer pH 7 y ácido clorhídrico 0,1 M y solución de hidróxido sódico 0,1 M.

En general, la degradación de un ingrediente farmacéutico activo determinado puede tener lugar debido a la inestabilidad química, dando como resultado una nueva entidad química. Por ejemplo, la inestabilidad química puede ser resultado de la hidrólisis y/u oxidación. La degradación de ingredientes farmacéuticos activos es un efecto no deseado para aplicaciones farmacéuticas. La eficacia o la disponibilidad de un fármaco puede cambiar drásticamente.

Un ingrediente farmacéutico activo también puede ser físicamente inestable. La inestabilidad física de una solución puede ser el resultado de la cristalización y/o precipitación, cuando se excede el límite de la solubilidad/ equilibrio de la solubilidad del ingrediente farmacéutico activo en una solución, lo cual puede dar como resultado la formación de partículas. La formación de partículas en los productos farmacéuticos para la aplicación parenteral, en particular, hace que la formulación sea perjudicial para uso clínico.

Por ende, las soluciones a granel que contienen copanlisib utilizadas para el posterior procesamiento deben mostrar una estabilidad física y química suficiente (“tiempo de retención”) para asegurar la integridad de la formulación. Las soluciones listas para utilizar también deben mostrar una estabilidad física y química suficiente (estabilidad en uso) para evitar efectos perjudiciales cuando se administra finalmente al paciente.

Como es sabido en el campo de la formulación farmacéutica, la liofilización, también conocida como secado por congelación, es un método para el procesamiento de un producto líquido para obtener un producto sólido seco.

En general, la liofilización es definida como un proceso estabilizador en el cual se congela el producto seguido por la eliminación del contenido de agua por sublimación.

El producto liofilizado resultante debería tener una estructura de torta aceptable y estabilidad suficiente (“plazo de validez”), corto tiempo de rehidratación/ reconstitución, y estabilidad en uso suficiente a la temperatura requerida. Una de las principales desventajas de los productos liofilizados es el hecho de que la estabilidad de un fármaco

depende de su estado físico así como también del estado físico de todos los componentes.

Previo a la liofilización, un ingrediente farmacéutico activo determinado, junto con cualquier excipiente tal como los espesantes, agentes reguladores del pH, crioprotectores los cuales pueden estar presentes, por ejemplo, deben disolverse en un solvente adecuado para formar una solución (una “solución a granel”). Después de la liofilización, el producto sólido seco resultante y, con eso, el ingrediente activo, debe ser disuelto nuevamente en un diluyente o solvente adecuado para formar una solución (una “solución reconstituida”). Luego, esta solución reconstituida puede ser administrada al paciente directamente o después de dilución adicional.

Como un prerrequisito para la liofilización, se requiere un volumen bajo de llenado de los frascos a fin de facilitar un proceso de liofilización eficaz. Por lo tanto, la liofilización es adecuada solamente para ingredientes activos los cuales dan lugar a una solubilidad acuosa elevada o a una dosis terapéutica baja a fin de reducir la cantidad de frascos por cada administración. Por consiguiente, en el caso de las dosis terapéuticas elevadas, por ejemplo 60 mg para copanlisib, la cantidad requerida de frascos por cada administración depende de la solubilidad de la sustancia farmacológica.

El manitol es ampliamente utilizado como espesante para productos liofilizados. Durante la liofilización, se demostró que el manitol cristaliza como tres formas polimórficas anhidras estables comunes (es decir, α , β y δ) o como el hemihidrato de manitol (véase *"Mechanism of precipitate formation during spontaneous crystallization from supersaturated aqueous solutions"*; [*"Mecanismo de formación de precipitado durante la cristalización espontánea a partir de soluciones*

acuosas supersaturadas”] *Chem. Review.* 83: 343–364. 2014). Las formas polimórficas anhidras estables comunes de manitol también pueden ser denominadas modificación I (en adelante denominada “Mod. I” o “ β ”), II (en adelante denominada “Mod. II” o “ α ”) y III (en adelante denominada “Mod. III” o “ δ ”) (véase *Journal of Pharmaceutical Sciences* Volumen 89, Edición 4, abril 2000, páginas 457-468. A. Burger, J.-O. Henck, S. Hetz, J. M. Rollinger, A. A. Weissnicht, H. Stöttner).

Uno de los motivos del uso generalizado del manitol es su tendencia a cristalizar de soluciones acuosas congeladas. Esta propiedad debiera promover la liofilización eficaz y un sólido liofilizado farmacéuticamente elegante, físicamente estable.

A diferencia de muchos excipientes (por ejemplo, del sorbitol y de los disacáridos), el manitol tiene una fuerte tendencia a cristalizarse a partir de una solución acuosa congelada, tanto durante el enfriamiento como durante el recalentamiento. El fenómeno de ruptura del frasco es una ilustración sorprendente de esta tendencia. Se ha observado que el manitol sigue cristalizándose después de la liofilización, especialmente como resultado del calor y la humedad, lo cual indica que el proceso de liofilización puede producir un material parcialmente amorfo y parcialmente cristalino (véase *Yu et al., Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 88, No. 2, febrero 1999*).

Ha habido informes de efectos adversos del manitol sobre la estabilidad de los fármacos como sólidos liofilizados. Herman et al. informaron que la velocidad de hidrólisis del succinato sódico de metilprednisolona en el estado sólido liofilizado es significativamente mayor cuando se utiliza manitol como espesante en comparación con un excipiente amorfo tal como lactosa (véase *Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 87, No. 8, agosto 1998*). Esta inestabilidad del fármaco en

presencia de manitol fue atribuida al menos en parte a la cristalización continua del manitol de un sistema el cual es inicialmente solamente parcialmente cristalino. Si bien el manitol amorfo puede servir como un estabilizante para el ingrediente farmacéutico activo (IFA) (véase *Izutsu et al., Chemical and Pharmaceutical Bulletin Vol. 42, No. 1, enero 1994.*, la dificultad para mantener al manitol en el estado amorfo durante la liofilización hace que el manitol sea una pobre elección como estabilizante (véase *Pikal, 2002. Freeze drying. En: Swarbrick, J., Boylan, J. (Eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, Nueva York, páginas 1807–1833*).

Existe aún la necesidad de una mejor comprensión de la química física de la liofilización de las formulaciones que contienen manitol a fin de anticipar y evitar efectos adversos del manitol sobre la estabilidad física y química del sólido liofilizado. Un experto en la técnica debería reconocer que el estado físico del manitol en el sólido liofilizado se ve afectado tanto por los parámetros de la formulación como por los del procesamiento.

De lo expuesto, en vista de los problemas técnicos específicos de la formulación del fármaco copanlisib, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar:

- una formulación farmacéuticamente adecuada de copanlisib la cual evita la inestabilidad química y física;
- una solución acuosa estable que comprende copanlisib la cual es adecuada para la administración parenteral directa o dilución adicional;
- una formulación estable que comprende la dosis terapéutica total de copanlisib en 1 o 2 recipientes adecuados como máximo;
- un proceso de fabricación el cual da lugar a una formulación farmacéuticamente adecuada de copanlisib para la administración parenteral.

El Solicitante tiene conocimiento de que tales formulaciones que contienen copanlisib, y tales procesos de fabricación para la fabricación de formulaciones que contienen copanlisib, no son conocidos.

Podría obtenerse una formulación farmacéuticamente adecuada de copanlisib la cual evita la inestabilidad química y física por liofilización. Una solución acuosa que comprende copanlisib la cual es adecuada para la administración parenteral directa o dilución adicional requiere un pH el cual sea tolerado en el sitio de administración y que no desvíe el pH fisiológico de la sangre. En cuanto a la baja solubilidad de copanlisib a pH tolerado/fisiológico, la liofilización de un gran volumen sería necesaria para cubrir la dosis terapéutica total. Como la liofilización de recipientes de grandes volúmenes no es factible, se esperaría que este método de como resultado, según el conocimiento del estado de la técnica, la liofilización de múltiples recipientes para cubrir la dosis terapéutica de copanlisib.

Por lo tanto, se requiere una mayor solubilidad de copanlisib en solución acuosa para que sea posible la liofilización de una formulación que comprende la dosis terapéutica total en 1 o en 2 recipientes.

En vista de los problemas técnicos específicos en la formulación del fármaco copanlisib, se descubrió de manera inesperada y sorprendente, y este es el fundamento de la presente invención, que se obtuvo un proceso de fabricación el cual da como resultado una solución a granel acuosa de copanlisib que hace posible una mayor solubilidad del fármaco y que es adecuada para la liofilización directa.

Se descubrió sorprendentemente además que después de la reconstitución del liofilizado, se obtuvo una solución la cual muestra una mayor solubilidad de copanlisib y que es adecuada para la aplicación directa o para la dilución.

Adicionalmente, la presente invención se basa además en el hallazgo inesperado de que el liofilizado que comprende copanlisib, un agente regulador del pH y un espesante evita la inestabilidad química y física durante el almacenamiento a largo plazo.

Específicamente, se descubrió sorprendentemente que el proceso de fabricación de acuerdo con esta invención da como resultado una solución a granel que contienen copanlisib acuosa y que el proceso de reconstitución incluso dio como resultado una solución reconstituida que contiene copanlisib la cual muestra una mayor solubilidad del copanlisib en el solvente respectivo que se encuentra significativamente por arriba de la solubilidad esperada en ese solvente de acuerdo con los datos de solubilidad del fármaco copanlisib (véase la sección de Ejemplos).

Se descubrió sorprendentemente además que la solución a granel de copanlisib y la solución reconstituida no muestran inestabilidad física (por ejemplo, precipitación) y dan lugar a un tiempo de retención suficiente y estabilidad en uso a pesar del estado metaestable de la solución: esto es muy inesperado a la luz del estado de la técnica/ conocimiento general de la materia.

Se descubrió sorprendentemente además que la solución a granel de copanlisib no muestra cristalización/ precipitación tras la congelación y el recocido (annealing) durante el proceso de liofilización a pesar del estado metaestable de la solución: esto es también muy inesperado a la luz del estado de la técnica/ conocimiento general de la materia.

Se descubrió sorprendentemente además que la formulación del liofilizado que comprende copanlisib, un agente regulador del pH y un espesante cristalino evita la cristalización de la fase amorfa de la

sustancia farmacológica sobre el espesante cristalino durante el almacenamiento a largo plazo: esto es muy inesperado a la luz del estado de la técnica/ el conocimiento general de la materia debido al estado metaestable de la formulación de la sustancia farmacológica.

Se descubrió sorprendentemente además que la formulación del liofilizado que comprende copanlisib, un agente regulador del pH y un espesante cristalino evita la cristalización de la fase amorfa de la sustancia farmacológica sobre el espesante cristalino a mayores niveles de humedad residual de la formulación del liofilizado: esto es muy inesperado a la luz del estado de la técnica/conocimiento general de la materia debido al estado metaestable de la sustancia farmacológica en la formulación.

Según lo descrito anteriormente, un experto en la técnica no podría arribar a la conclusión de que se puede aumentar y mantener la solubilidad de copanlisib durante semanas como una solución a granel y como una solución reconstituida y durante la liofilización incluyendo la congelación y el recocado sin agentes solubilizantes o agentes estabilizantes (por ejemplo emulsionantes, polímeros).

Según lo descrito anteriormente, un experto en la técnica no podría arribar a la conclusión de que se puede mantener físicamente el estado amorfo de copanlisib logrado durante la liofilización durante el almacenamiento a largo plazo mientras que el manitol está presente en forma cristalina.

Por ende, la presente invención se refiere a:

- un método para preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, (en adelante denominado “proceso de fabricación”) ;
- una solución a granel, que contiene copanlisib, estable, (en adelante denominada “solución a granel”), de mayor solubilidad la cual es

directamente adecuada para la liofilización;

- un método para liofilizar dicha solución a granel, (en adelante denominado “proceso de liofilización”);
- un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, que contiene particularmente una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado, (en adelante denominado “liofilizado”);
- un método para reconstituir dicho liofilizado, (en adelante denominado “método de reconstitución”); y
- una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, (en adelante denominada “solución reconstituida”).

DEFINICIONES UTILIZADAS EN EL PRESENTE TEXTO:

El término "formulación farmacéutica" o "formulación" en el presente contexto se refiere a una preparación la cual está en una forma tal que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en la misma sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al cual se administraría la formulación.

El término "agente regulador del pH" en el presente contexto se refiere, específicamente pero no exclusivamente, a una solución tamponada, cuyo pH cambia solo marginalmente después de la adición de sustancias ácidas o básicas. Las soluciones tamponadas contienen una mezcla de un ácido débil y su correspondiente base, o una base débil y su correspondiente ácido, respectivamente. El término “agente tampón”, en el presente contexto, se refiere a una mezcla de uno o más de los ácidos y bases que se mencionaron con anterioridad. Los agentes reguladores del pH los cuales pueden utilizarse en la presente invención son, por ejemplo, búferes, tal como ácido cítrico o una sal del mismo,

ácido acético, o una sal del mismo, o ácido fosfórico o una sal del mismo, o un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bórico, ácido carbónico, ácido bicarbónico, o un aminoácido o un ácido orgánico tal como el ácido monocarbónico, oxocarbónico o policarbónico, o una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico. En particular, el agente tampón es ácido cítrico y NaOH. Con máxima preferencia, el agente tampón comprende una mezcla de ácido cítrico y NaOH. En el contexto de la presente invención, el término “ácido cítrico” se refiere a la forma anhidra o a su hidrato o sal tal como citrato sódico, por ejemplo, a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término “diluyente/solvente adecuado” en el presente contexto se refiere específicamente aunque no exclusivamente a una solución acuosa de cloruro sódico 0,9%, solución de glucosa 5%, agua para inyección, solución de Ringer, manitol 5%, etc..

El término “lío filizado(a)” en el presente contexto significa que la composición ha sido liofilizada. Durante la liofilización, se congela la formulación líquida y se separan los solutos del solvente. Se elimina el solvente por sublimación (es decir, secado primario) y luego por desorción (es decir, secado secundario). La liofilización da como resultado una torta o polvo que se puede almacenar durante un largo período de tiempo. Con anterioridad a la administración, se reconstituye la composición liofilizada en un solvente adecuado, particularmente en solución acuosa de cloruro sódico.

El término “solución/ formulación reconstituida” en el presente contexto se refiere a una composición liofilizada después del agregado de un diluyente adecuado.

Los métodos de liofilización son bien conocidos en la técnica (por ejemplo véase *Wang, International Journal of Pharmaceutics Vol. 203, 2000*). Las composiciones liofilizadas de la presente invención se prepararon mediante diversos métodos de liofilización según lo descrito en la sección de Ejemplos *infra*.

El término “dosis fija” en el presente contexto se refiere a la administración de 60 mg de copanlisib.

De conformidad con un primer aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución a granel:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual comprende, en particular, un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH de entre 4 y 5 (inclusive), comprendiendo dicho método:
- cargar un recipiente adecuado con agua para inyección;
 - transferir copanlisib, en forma de una base libre, o una sal, tal como un clorhidrato, en particular un monoclórhidrato o un diclorhidrato, o un tosilato, por ejemplo, a dicho recipiente;
 - dejar que dicho copanlisib se disuelva, opcionalmente mediante agitación por ejemplo, a un pH de entre 2 y 3 (inclusive), formando de esa manera una solución que contiene copanlisib;
 - agregar dicho agente tampón y dicho espesante a dicha solución que contiene copanlisib;
 - dejar que dicho agente tampón y dicho espesante se disuelvan, opcionalmente por agitación por ejemplo;

- ajustar el pH de la solución formada de ese modo hasta un pH de 4 a 5 con una cantidad apropiada de solución de hidróxido sódico, formando así una solución a granel;
- filtrar dicha solución a granel de modo estéril, proporcionando de ese modo una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización directa y para aplicaciones terapéuticas; y
- llenar la solución a granel filtrada formada de ese modo en uno o más frascos.

De acuerdo con una realización del primer aspecto de la presente invención, dicho copanlisib transferido a dicho recipiente es diclorhidrato de copanlisib.

Dicho método se denomina de aquí en adelante “proceso de fabricación” y dicha solución a granel se denomina de aquí en adelante “solución a granel”.

Dicho proceso de fabricación proporciona una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable la cual proporciona una mayor solubilidad de copanlisib, es decir que contiene copanlisib en concentraciones que son suficientemente elevadas para su liofilización directa de la dosis terapéutica en uno o dos frascos, en particular un frasco, que es de pH tolerado y que es adecuada para aplicaciones terapéuticas.

De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización, comprendiendo dicha solución a granel:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis

terapéutica,

- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contienen copanlisib contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,18-18,5% p/p, particularmente 0,18-3,7% p/p, en particular 0,37% p/p, de dicha solución a granel.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,8% p/p, particularmente 0,3-0,5% p/p, en particular 0,4 % p/p, de dicha solución a granel.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la

presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-0,8% p/v, particularmente 0,3-0,5 % p/v, en particular 0,4% p/v, de dicha solución a granel.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicho espesante es manitol.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene manitol en una cantidad de 3,0-23,1% p/p, particularmente 3,0-15,4% p/p, en particular 7,7% p/p, de dicha solución a granel.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-15,2% p/p, particularmente 1,0-7,6% p/p, en particular 3,8% p/p, de dicha solución a granel.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, en dicha solución a granel que contiene copanlisib:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 3,8% p/p de dicha solución a granel,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,37% p/p de dicha solución a granel,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,4 % p/p, de dicha solución a granel, y
- dicho manitol está en una cantidad de 7,7% p/p, de dicha solución a granel,

teniendo dicha solución que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, en dicha solución a granel que contiene copanlisib:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,

teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive),

teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un volumen de 1,71 ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene copanlisib en una cantidad de 40 mg/ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene 68,4 mg de copanlisib en un volumen de 1,71 ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib contiene 60 mg de copanlisib en un volumen de 1,5 ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib es diluida adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución estéril de cloruro sódico acuosa, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib,

donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- se diluye adicionalmente con:
- un diluyente, el cual es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, en una cantidad de 4,4 ml,
- teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive),
- teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un volumen de 1,71 ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, donde dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

De acuerdo con una realización del segundo aspecto de la presente invención, dicha solución a granel que contiene copanlisib se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, donde dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml, la cual está contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

Dicha solución a granel es denominada de aquí en adelante como tal.

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un método para la liofilización de una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha composición:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,
teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive),
incluyendo dicho método de liofilización: congelación, recocado, etapas primaria y secundaria de secado;
proporcionando dicho método de ese modo un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para la dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido, en particular polvo o torta:
- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,
dicho sólido, en particular polvo o torta, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

Dicho sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, una vez reconstituido en una solución reconstituida, es adecuado para ulterior dilución y para aplicaciones terapéuticas.

Dicho método se denomina de aquí en adelante “proceso de liofilización”. Dicho proceso de liofilización provee un sólido estable,

lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, el cual tiene una estructura de torta y tiempo corto para la reconstitución aceptables.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un sólido estable, lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido, en particular polvo o torta:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, dicho agente tampón es un buffer cítrico, el cual proporciona un valor de pH entre 4 y 5 (inclusive), en particular de 5, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,7- 75 % p/p, particularmente 1,5-30% p/p, en particular 2,98% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho espesante es manitol.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene manitol en una cantidad de 15,4-82,1%

p/p, particularmente 30,8-82,1% p/p, en particular 61,6% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 7,7-92,4% p/p, particularmente 7,7-61,6% p/p, en particular 30,8% p/p, de sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, donde en dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30,8% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 2,98% p/p of dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 3,7% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, y
- dicho manitol está en una cantidad de 61,6% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,

dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, en dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30, 45 o 60 mg,

- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 5,8 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 6,3 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 120 mg,
dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, en dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 80 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 7,7 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 8,4 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 160 mg,
dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, está contenido en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

De acuerdo con una realización del cuarto aspecto de la presente invención, dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene copanlisib en una cantidad de 68,4 mg.

Dicho sólido, en particular polvo o torta, se denomina de aquí en adelante "lío­filizado".

Dicho sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, contiene copanlisib en un estado sólido amorfo el cual muestra estabilidad suficiente.

Adicionalmente, dicho sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, posibilita el almacenamiento a largo plazo como composición liofilizada, es decir tiene un plazo largo de validez, y, una vez reconstituido como una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib, tiene suficiente tiempo en uso después de la reconstitución.

Por lo tanto, dicho sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, una vez reconstituido en una solución reconstituida, es adecuado para aplicaciones terapéuticas directas, o para la dilución ulterior con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, y, a su vez, para aplicaciones terapéuticas adicionales.

Para obtener estabilidad física durante y después del proceso de liofilización, la composición líquida inventiva comprende un espesante. Los espesantes generalmente se utilizan en la técnica para proporcionar estructura y peso a la "torta" producida como resultado de la liofilización. Puede emplearse cualquier espesante adecuado conocido en la técnica en relación con la composición liofilizada inventiva. Los espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, dextrano, ciclodextrinas y glicina, trehalosa, sacarosa.

De acuerdo con un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un método para la reconstitución de un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido liofilizado, estable, en particular polvo:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, comprendiendo dicho método de reconstitución:
- agregar, a dicho sólido estable, liofilizado, en particular polvo, en un recipiente adecuado, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml, un diluyente, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo; proporcionando dicho método de ese modo una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib, adecuada para la posterior dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:
 - copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por

- ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,
- teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib producida mediante dicho método contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,08 – 15,0% p/v, particularmente 0,15-3,0% p/v, en particular 0,15% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida mediante dicho método contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida mediante dicho método contiene hidróxido sódico en una

cantidad de 0,01-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicho espesante es manitol.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método contiene manitol en una cantidad de 1,5-24,0% p/v, particularmente 1,5-16,0% p/v, en particular 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicho diluyente es solución estéril acuosa de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, donde dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-16,0% p/v, particularmente 1,0-8,0% p/v, en particular 1,5% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, en dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 1,5% p/v de dicha solución reconstituida,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,15% p/v de dicha solución reconstituida,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida, y

- dicho manitol está en una cantidad de 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida,
donde dicho diluyente es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%,
donde dicha solución que contiene copanlisib tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método contiene copanlisib en una cantidad de 15 mg/ml.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método contiene 68,4 mg de copanlisib en un volumen de 4,55 ml.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método contiene 60 mg de copanlisib en un volumen de 4 ml.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, en dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- dicho diluyente, el cual es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, está en una cantidad de 4,4 ml,
donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive),

donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un volumen de 4,55 ml.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método está contenida en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

Dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, estable, es de pH tolerado y es adecuada para aplicaciones terapéuticas directas y/o para dilución adicional con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, y, a su vez, para aplicaciones terapéuticas adicionales.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

De acuerdo con una realización del quinto aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, producida a partir de dicho método es contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de

polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

Dicho método se denomina de aquí en adelante “método de reconstitución”.

De acuerdo con un sexto aspecto, la presente invención se refiere a una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica, en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida se ha preparado con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,08 – 15,0% p/v, particularmente 0,15-3,0% p/v, en particular 0,15% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicho espesante es manitol.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, la cual contiene manitol en una cantidad de 1,5-24,0% p/v, particularmente 1,5-16,0% p/v, en particular 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicho diluyente es solución acuosa, estéril, de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-16,0% p/v, particularmente 1,0-8,0% p/v, en particular 1,5% p/v, de dicha solución reconstituida.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde en dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 1,5% p/v de dicha solución reconstituida,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,15% p/v de dicha solución reconstituida,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida,
- siendo dicho diluyente una solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, donde dicha solución que contiene copanlisib tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde en dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
 - dicho diluyente, el cual es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, está en una cantidad de 4,4 ml,
- donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive),
donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un

volumen de 4,55 ml.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, está contenida en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, contiene copanlisib en una cantidad de 15 mg/ml.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, contiene 60 mg de copanlisib, particularmente en un volumen de 4 ml.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, donde dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

De acuerdo con una realización del sexto aspecto de la presente invención, dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, está contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

Dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, estable, contiene copanlisib en concentraciones las cuales son suficientemente elevadas, es decir que copanlisib tiene mayor solubilidad, y es de pH tolerado para sus aplicaciones terapéuticas directas y/o para dilución adicional con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, y, a su vez, para aplicaciones terapéuticas adicionales. Dicha solución que contiene copanlisib, reconstituida, estable, da lugar a un tiempo en uso suficiente después de haber sido reconstituida.

Dicha solución reconstituida se denomina de aquí en adelante como tal.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Métodos analíticos para determinar Copanlisib

Método para la determinación de la solubilidad:

Se evaluaron las concentraciones de Diclorhidrato de Copanlisib mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) en fase inversa en un sistema Agilent luego de la dilución apropiada de las muestras. Luego se inyectaron 5,0 µl de solución de muestra en una columna ZORBAX Eclipse Plus C18 (150 mm × 4,6 mm, 3,5 µm) (Agilent) que se mantiene a una temperatura de 45°C (velocidad de flujo de 2,0 ml/min). Se analizaron las muestras con fases móviles compuestas por solvente A (ácido trifluoroacético al 0,2% en H₂O) y solvente B (ácido trifluoroacético al 0,2% en acetonitrilo). El perfil de gradiente aplicado contiene diversas etapas. Los porcentajes proporcionados en la siguiente descripción se refieren a la fase móvil B. El gradiente comienza con una etapa isocrática en 0 % durante 1,0 min seguido por una etapa de va del 0 % al 10 % dentro de 4,0 min y

manteniendo el 10 % durante 8,0 min. Esto es seguido por etapas del 10 % al 15 % dentro de 5,0 min, del 15 % al 50 % dentro de 4,0 min y del 50 % al 80 % dentro de 2,0 min. Finalmente, una etapa isocrática de 2,0 min a 80% concluye el perfil del gradiente. Se analizó el Diclorhidrato de Copanlisib a una longitud de onda de 300 nm.

Método para la determinación de la estabilidad hidrolítica:

Luego de la dilución apropiada de las muestras, se analizaron los productos de la degradación del Diclorhidrato de Copanlisib mediante HPLC en fase inversa con detección UV a 210 y 250 nm en un sistema Agilent. La fase fija es una columna de HPLC XBridge Shield (150 mm x 3,0 mm, tamaño de partícula de 3,5 μ m). Para la separación de los picos, se escoge una elución de gradiente con una velocidad de flujo de 0,5 mL/min utilizando un eluyente de par de iones dodecilsulfato sódico (en agua con ácido fosfórico) como fase móvil A, y un eluyente de par de iones dodecilsulfato sódico (en acetonitrilo con 20 % de agua y ácido fosfórico) como fase móvil B. El perfil del gradiente aplicado contiene cuatro etapas que van del 40 % al 50 % de fase móvil B dentro de 5 min, del 50 % al 65 % de fase móvil B dentro de 25 min y del 65 % al 100 % de fase móvil dentro de otros 5 min, seguido por una fase isocrática de 10 min a 100 % de fase móvil B. Se mantiene la temperatura de la columna a 25 °C y el volumen de inyección es de 3,0 μ L. Adicionalmente, se analizaron las concentraciones de una impureza que eluye conjuntamente con Diclorhidrato de Copanlisib en el método previo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en fase inversa en un sistema Agilent. Luego, se inyectó 1,0 μ l de solución de muestra en una columna XBridge Shield (150 mm x 3,0 mm, 3,5 μ m) (Waters) que se mantiene a una temperatura de 20°C (velocidad de flujo de 0,5 ml/min). Se analizaron las muestras utilizando un gradiente de solvente B 0-35 % (v/v) en el transcurso de 20,0 min, seguido por una fase isocrática de 10 min en 35 % de solvente B con las fases móviles compuestas por solvente

A (ácido trifluoroacético al 0,2% en H₂O) y solvente B (ácido trifluoroacético al 0,2% en acetonitrilo). Se ensayó la impureza a una longitud de onda de 210 nm y se consideró para determinar los productos de degradación.

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD):

La configuración de los instrumentos para obtener los difractogramas mencionados en esta Sección Experimentación es:

Preparación de la muestra: Se prepara el polvo como capa fina entre dos láminas.

Aparato: difractómetro de polvo de rayos X (STOE STADI P)

Generador: 40 kV / 40 mA

Detector: detector sensible a la posición lineal

Radiación: radiación CuK α_1 monocromática con germanio

Técnica: transmisión

Rango de barrido: $3^\circ \leq 2\theta \leq 30^\circ$

Ancho de etapa: 0,2°

Tiempo de medición: 15 seg./etapa

EJEMPLO 1: Método para preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas.

Dicho método se denomina de aquí en adelante “proceso de fabricación” y la solución a granel producida de es modo se denomina de aquí en adelante “solución a granel”.

El proceso de fabricación de la solución a granel de copanlisib se lleva a cabo de la siguiente manera:

Se carga el recipiente de fabricación con agua para inyección. Se transfiere copanlisib al recipiente y se disuelve agitando al mismo tiempo a pH 2-3. Se agregan y disuelven un espesante y un agente tampón

agitando al mismo tiempo. Se regula el pH de la solución hasta pH 5,0 con una cantidad apropiada de solución de hidróxido sódico. A continuación, se realiza una filtración estéril de la solución a granel y se carga la solución en frascos.

Solubilidad:

Tabla 1: Solubilidad del diclorhidrato de copanlisib

Solvente	Solubilidad a 25 °C [mg/mL]	Término descriptivo ^a
Agua	$2,3 \cdot 10^2$	libremente soluble
Ácido clorhídrico 0,1 M	$1,9 \cdot 10^2$	libremente soluble
Buffer (fosfato) pH 1	$5,1 \cdot 10^2$	libremente soluble
Buffer (fosfato) pH 2	$2,5 \cdot 10^2$	libremente soluble
Buffer (citrato) pH 3	$2,5 \cdot 10^2$	libremente soluble
Buffer (citrato) pH 4	$2,5 \cdot 10^1$	soluble
Buffer (citrato) pH 5	$6,2 \cdot 10^{-1}$	muy ligeramente soluble
Buffer (fosfato) pH 6	$1 \cdot 10^{-3}$	prácticamente insoluble
Buffer (fosfato) pH 7	$< 1 \cdot 10^{-3}$	prácticamente insoluble
a de acuerdo con Ph. Eur./USP		

Estabilidad química en solución

Las diferentes soluciones acuosas (0,05 % copanlisib; después de la adición de 50 % 2-propanol, [solución tampón filtrada con filtro de membrana de 0,5µm]) se almacenaron a 25°C y 70°C durante 24 h y una semana. Se ha desarrollado un método de HPLC analítica para determinar las impurezas del ensayo y orgánicas de copanlisib así como también los productos de degradación. Dicho método de HPLC se proporciona al comienzo de esta sección Experimental bajo el título “Método para la determinación de la estabilidad hidrolítica”.

Tabla 2: Resultados sobre la estabilidad hidrolítica de copanlisib

Condiciones	Aspecto	Suma Productos degradación [% área]	de de degrad. máx. único [% área]
Agua:			
Inicial	solución coloreada	ligeramente 2,79	0,25
24 h, 25°C	solución coloreada	ligeramente 3,43	0,23
24h, 70°C	solución coloreada	ligeramente 58,00	25,89
1 semana, 25°C	solución coloreada	ligeramente 5,33	0,54
1 semana, 70°C	solución coloreada	ligeramente 98,59	45,44
Buffer pH 7:			
Inicial	solución ligeramente coloreada	turbia 3,15	0,23
24 h, 25°C	solución ligeramente coloreada	turbia 3,22	0,20
24 h, 70°C	solución coloreada	ligeramente 56,06	23,25
1 semana, 25°C	solución ligeramente coloreada	turbia 4,85	0,82
1 semana, 70°C	solución coloreada	ligeramente 97,65	39,01
HCl 0,1M:			
Inicial	solución	ligeramente 5,87	1,13

	coloreada			
24 h, 25°C	solución	ligeramente	8,75	1,90
	coloreada			
24h, 70°C	solución	ligeramente	92,49	22,82
	coloreada			
1 semana, 25°C	solución	ligeramente	24,27	7,15
	coloreada			
1 semana, 70°C	solución	ligeramente	100,00	25,48
	coloreada			
NaOH 0,1M:				
Inicial	solución	ligeramente	30,72	6,51
	coloreada			
24 h, 25°C	solución	ligeramente	45,40	10,02
	coloreada			
24h, 70°C	solución	ligeramente	99,88	23,94
	coloreada			
1 semana, 25°C	solución	ligeramente	86,64	22,03
	coloreada			
1 semana, 70°C	solución	ligeramente	99,90	32,63
	coloreada			

Estabilidad física

Con respecto al tiempo de retención requerido de la solución a granel durante el proceso de fabricación incluyendo el llenado de los frascos y la congelación de la solución, la estabilidad química y física en solución es de suma importancia incluso para el desarrollo de un liofilizado.

Las soluciones reconstituidas también deben mostrar una estabilidad física y química suficiente (estabilidad en uso) para evitar efectos perjudiciales cuando se administran finalmente al paciente.

La estabilidad química de la solución a granel de copanlisib aumenta con el pH en aumento. Especialmente, la formación del producto de degradación principal aminoetiltrioxoquinazolinpiramida (en adelante abreviado y denominado “AETQP”) reveló la clara dependencia del pH en el rango investigado de pH 3 a pH 6 que muestra estabilidad más elevada a pH más alto.

Sin embargo, una precipitación a pH 6 de la solución a granel del diclorhidrato de copanlisib era visualmente detectable bajo condiciones de estrés. Por lo tanto, el pH de la solución a granel debía estar por debajo de pH 6.

La Figura 1/4 muestra la formación pH-dependiente de AETQP en solución a granel de copanlisib a 2-8 °C, 25 °C y 40 °C.

La Figura 2/4 muestra la estabilidad pH-dependiente de solución a granel de copanlisib.

Solución a granel (40mg/ml, base libre de copanlisib)

Se llevaron a cabo investigaciones respecto de la estabilidad física de la solución a granel de copanlisib después del llenado en frascos. Se llevaron a cabo inspecciones visuales de los frascos llenos de solución a granel aproximadamente 17 días después del inicio de la fabricación y el almacenamiento a 2-8°C sin hallazgo alguno. Más tarde se llevaron a cabo otras investigaciones, aproximadamente 3 semanas después, sobre la fabricación de la solución a granel (Tabla 3). No se observó precipitación alguna dentro del período de prueba de 14 días adicionales a temperatura ambiente o almacenamiento a 2-8°C. Por lo tanto, la solución a granel de copanlisib fabricada bajo las condiciones descritas incluyendo filtración estéril y llenado en frascos de vidrio reveló que no

tenía tendencia alguna a la precipitación dentro de las 5 semanas después de la fabricación.

Tabla 3: Efecto de la temperatura sobre la estabilidad física de la solución a granel en frascos (n=3), las investigaciones comenzaron aprox. 3 semanas después de la fabricación y el almacenamiento a 2-8°C (tiempo de retención de la solución a granel):

Observaciones	20°C	4°C
Inicio (3 semanas después de la fabricación)	solución transparente	solución transparente
24 h	solución transparente	solución transparente
48 h	solución transparente	solución transparente
5 días	solución transparente	solución transparente
7 días	solución transparente	solución transparente
14 días	solución transparente	solución transparente

EJEMPLO 2: Método de liofilización de una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas.

Dicho método se denomina en adelante “proceso de liofilización”, el sólido liofilizado, en particular polvo o torta, así producido, se denomina en adelante “liofilizado” y el sólido que contiene copanlisib, liofilizado, estable, en particular polvo o torta, adecuado para aplicaciones terapéuticas, que comprende, *inter alia*, una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente un recipiente sellado se denomina en adelante “liofilizado listo para reconstituir” o “producto farmacológico”.

Proceso de liofilización

La liofilización o el secado por congelación es un proceso de

estabilización bien conocido para las formulaciones líquidas. Un proceso típico de liofilización se puede dividir en tres etapas: congelación incluyendo recocado, secado primario y secado secundario.

La congelación inicial de la formulación líquida conduce a una conversión de agua en hielo y cristalización de los solutos. Una etapa de recocado adicional asegura la completa cristalización de los solutos. Durante el secado primario, el hielo congelado se sublima bajo vacío. Se evapora la humedad remanente de la matriz durante el secado secundario. Finalmente, se obtiene una torta seca y sólida que comprende los solutos de la solución inicial.

El proceso de liofilización se desarrolló a escala de laboratorio (HOF, Fabrik-Nr.: Com. 41239). Para la producción del liofilizado a escala comercial y piloto se utilizó hasta el momento HOF, Fabrik-Nr.: Com. 41041.

Tabla 4a: Llenado nominal y llenado incluyendo llenado en exceso y cantidad de base libre de copanlisib y diclorhidrato de copanlisib para una dosis de 60 mg

	Llenado nominal	llenado incluyendo llenado en exceso
Base libre de copanlisib	60 mg	68,4 mg
Diclorhidrato de copanlisib	69,1 mg	78,8 mg
Volumen de solución a granel / frasco	1,5 mL	1,71 mL
Volumen de solución reconst. /frasco	4,0 mL	4,55 mL

Los parámetros de la liofilización son los siguientes:

Tabla 4b: Comparación de los procesos de liofilización aplicados

para los liofilizados de copanlisib

	Proceso de liofilización aplicado al liofilizado de copanlisib 80 mg	Proceso de liofilización inicial aplicado al liofilizado de copanlisib 60 mg	Proceso final de liofilización para el liofilizado de copanlisib 60 mg
Llenado de la solución a granel	llenado nominal 2,0 mL más llenado en exceso 0,1 mL adicional	llenado nominal 1,5 mL más llenado en exceso 0,07 mL o 0,21 mL adicionales	llenado nominal 1,5 mL más llenado en exceso 0,21mL adicionales
Congelación	Disminuir hasta -45 °C, mantener durante 2 h	Disminuir hasta -45 °C, mantener durante 1,5 h	Disminuir hasta -45 °C, mantener durante 1,5 h
Recocido	-20 °C durante 4 h	-20 °C durante 2 h	-20 °C durante 3,5 h
Secado Primario	Mantener isoterminia a -5 °C / 100 µbar durante 23 h	Secado Aumentar de -45 °C a +30 °C con 0,08 °C/min / 100 µbar, duración 15,6 h	Mantener isoterminia a +5 °C / 110 µbar durante 14 h
Secado Secundario	Aumentar hasta +40 °C, mantener durante 8 h	Aumentar hasta +35 °C, mantener durante 6,2 h	Aumentar hasta +35 °C, mantener durante 4 h

Tabla 5: Proceso final incluyendo rangos:

Etapas	Temperatura	Presión	Tiempo
Congelación	- 42 a -48 °C	Atmosférica	≥ 1,5 h
Recocido	-18 a -24 °C	Atmosférica	≥ 3,0 h
Secado primario	1-9 °C	70–150 µbar	≥ 10 h
Secado secundario	30-40 °C	70–150 µbar	3–8 h
Almacenamiento hasta descarga	5-25 °C	70–150 µbar	< 72 h

Determinación de la solubilidad:

Se determinó la solubilidad del diclorhidrato de copanlisib utilizando el método del frasco agitando copanlisib en los solventes a ser ensayados en un baño de agua termostáticamente controlado a 25 °C durante 19 horas. Se centrifugó la suspensión antes del análisis de HPLC. Se monitoreó la concentración por HPLC contra el estándar externo. El método utilizado en dicho análisis de HPLC se proporciona al comienzo de esta sección Experimental bajo el título “Método para la determinación de la solubilidad”.

Determinación del pH:

Se determinó el pH de las soluciones de copanlisib por métodos potenciométricos de acuerdo con la Farmacopea Europea (Ph. Eur).

Experimento de estabilidad en almacenamiento:

A lo largo del desarrollo de los liofilizados de copanlisib, el análisis del estado físico-químico del producto liofilizado confirmó solamente picos cristalinos sobre la base del manitol (presente en la modificación III) y no mostró indicación alguna de eventos de cristalización de la sustancia farmacológica. El ensayo bajo condiciones forzadas de los lotes técnicos y clínicos reveló que este comportamiento se mantiene durante al menos 18

meses de almacenamiento a 30 °C/75 % de HR.

Tabla 6: Estado sólido del liofilizado de copanlisib 60 mg para inyección después del ensayo bajo condiciones forzadas

Lote no.	Condiciones de almacenamiento	estado sólido (XRPD)
Lote A	18 meses, 30 °C/75 % de HR	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
Lote B	18 meses, 30 °C/75 % de HR	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
Lote C	12 meses, 30 °C/75 % de HR	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa

Los lotes A, B y C tienen las siguientes cantidades de componentes como se muestra a continuación en la Tabla 6a.

Tabla 6a: Cantidades de componentes en los Lotes A, B y C de

lioofilizado de copanlisib 60 mg

	Liofilizado (% p/p)
Copanlisib (base libre)	31
Manitol	62
Ácido cítrico	3

El hidróxido sódico el cual es necesario para el ajuste del pH está en una cantidad suficiente (c.s.)

También hay lotes de producto farmacológico de la concentración de la dosis de 80 mg que se almacenaron en la condición pretendida de almacenamiento de 2 – 8 °C así como también en condiciones elevadas de 25 °C/60 % de HR lo cual confirmó que se mantuvo el estado amorfo de la sustancia farmacológica incluso por más de 4 años de almacenamiento (Tabla 7).

Tabla 7: Estado sólido del liofilizado de copanlisib 80 mg para inyección después de los ensayos a largo plazo

Lote no.	Condiciones de almacenamiento	Estado sólido (XRPD)
Lote D	48 meses, 2-8°C	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
Lote D	48 meses, 25°C/60 % HR	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
Lote E	37 meses, 2-8°C	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
Lote E	37 meses, 25°C/60 % HR	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa

Por lo tanto, se puede confirmar que el estado amorfo de la sustancia farmacológica el cual asegura la rápida disolución tras la reconstitución se preserva a lo largo de todo el plazo de validez del producto.

Adicionalmente, se monitoreó la humedad residual del liofilizado durante los estudios de estabilidad a largo plazo. Los resultados para la formulación de 60 mg y 80 mg de liofilizado de copanlisib se muestran en las siguientes tablas. Con respecto a todos los lotes y condiciones investigados, el contenido de agua en los liofilizados estaba dentro del límite especificado del 2,0%. Las investigaciones del estado sólido (Difracción de Rayos X de Polvo, XRPD por sus siglas en inglés) de los liofilizados confirmaron el estado amorfo de la sustancia farmacológica independientemente del contenido de agua investigado. Por añadidura, el manitol aún está presente en la modificación III.

La Figura 3/4 muestra un difractograma de polvo de rayos X de copanlisib 60 mg para inyección después de 18 meses a 30 °C y 75% de humedad relativa (Para el Lote A véase la Tabla 6a).

La Tabla 7a muestra los valores 2θ correspondientes de los picos de difracción.

Como referencia, el difractograma de polvo de rayos X de la Modificación III del D-Manitol (también conocida como la forma δ) se muestra en la Figura 4/4. Se simuló el difractograma para la estructura de rayos X cristalina única publicada por Botez et al. 2003 (véase C.E. Botez, P. W. Stephens, C. Nunes, R. Suryanarayanan, Powder Diffr. (2003), 18, 214).

Tabla 7a: Valores 2θ de los picos de difracción de copanlisib 60 mg para inyección después de 18 meses de almacenamiento a 30 °C y 75% de humedad relativa (Lote A véase la Tabla 6a)

Ángulo de difracción (2θ , °)
9,7
19,4
19,8
20,4
21,1
21,2
22,1
22,7
24,7
25,3
27,9
29,3

Tabla 8: Resultados sobre la humedad residual del liofilizado de copanlisib 60 mg después de 12 meses

Lote no.	Condiciones de almacenamiento	Humedad residual [%] Especificación máx. 2,0 %	
		Inicial	12 meses
Lote A	30 °C/75 % HR	0,6	0,9
	2-8°C		0,5
Lote B	30 °C/75 % HR	0,6	0,9
	25 °C/75 % HR		0,8
	2-8°C		0,6
Lote F	25 °C/60 % HR	0,5	0,8

Tabla 9: Resultados sobre la humedad residual del liofilizado de copanlisib 80 mg después de 36 meses

Lote no.	Condiciones de almacenamiento	Humedad residual [%] Especificación máx. 2,0 %	
		Inicial	36 meses
Lote G	25 °C/60 % HR	0,7	1,5
	2-8°C		1,0
Lote D	25 °C/75 % HR	1,1	1,7
	2-8°C		1,1
Lote E	25 °C/60 % HR	1,0	n.d.
	2-8°C		0,9

Como no se detectó cambio alguno en el estado amorfo de la sustancia farmacológica en el liofilizado, se llevó a cabo el siguiente ensayo bajo condiciones forzadas de humedad con el liofilizado de copanlisib 60 mg para inyección (Tabla 10). Se retiró la tapa y el tapón de los frascos del liofilizado de copanlisib y se almacenaron los frascos a 25°C / 60 % de HR hasta 48 horas a fin de aumentar el contenido de agua del liofilizado. Se determinó la humedad residual por titulación de Karl-Fischer. Se alcanza un equilibrio del 3,5% de humedad después de 24

horas de almacenamiento abierto.

No obstante, no se detectaron cambios en la fase amorfa de la formulación por XRPD hasta un 3,5% de humedad residual y 48 horas de almacenamiento abierto lo cual demuestra una tendencia muy baja de cristalización de la fase amorfa.

Tabla 10: Influencia de la humedad residual sobre el estado sólido del liofilizado de copanlisib 60 mg para inyección (Lote K)

Almacenamiento abierto en cámara climática [h]	Agua residual después de almacenamiento o abierto [%]	Estado Sólido (XRPD)
0	0,4	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
0,5	0,8	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
1	1,4	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
1,5	1,6	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
2	1,7	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
3	2,4	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
4	3,0	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
24	3,6	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa
48	3,5	Manitol Mod. III, sustancia farmacológica amorfa

		amorfa
--	--	--------

EJEMPLO 3: Método de reconstitución de un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas.

Dicho método se denomina de aquí en adelante “método de reconstitución” y la solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, producida de ese modo se denomina de aquí en adelante “solución reconstituida”.

Solución reconstituida (15 mg/ml, copanlisib, base libre) y diluida (0,56 mg/ml, copanlisib, base libre)

Se reconstituyeron liofilizados fabricados en el laboratorio sin retirar el tapón con solución acuosa de cloruro sódico 0,9% dando como resultado una solución de 15 mg/ml de copanlisib, base libre.

De acuerdo con los resultados de la solución a granel de copanlisib, se investigó el efecto de la temperatura también para la solución reconstituida (Tabla 11).

Tabla 11: Efecto de la temperatura sobre la estabilidad física de la solución reconstituida (15 mg/ml copanlisib, base libre), lote H (estabilidad en uso de la solución reconstituida):

Observaciones	20°C frasco no. I	4°C frasco no. III
Inicio	solución transparente	solución transparente
1 día	solución transparente	solución transparente

2 días	solución transparente	solución transparente
5 días	solución transparente	solución transparente
6 días	solución transparente	solución transparente
7 días	solución transparente	solución transparente

EJEMPLO 4: Copanlisib en Pacientes con Linfoma de células B Indolente Recidivante o Refractario.

Métodos: Pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolente (4 subtipos: linfoma folicular (LF), de zona marginal (LZM), linfocítico de células pequeñas (LLCP) y linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM)) y recidivante después de, o refractario a, ≥ 2 líneas previas de tratamiento reunían los requisitos para participar en el ensayo. El tratamiento previo debía incluir rituximab y un agente alquilante. Se administró copanlisib (60 mg, I.V.) de forma intermitente los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. El criterio de valoración de eficacia primario fue la tasa de respuesta tumoral objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) según lo evaluado por cada revisión radiológica independiente (Cheson et al., JCO 20:579, 2007).

Resultados: El conjunto completo de análisis comprendía 142 pacientes, de los cuales 141 pacientes tenían linfoma indolente (LF/LZM/LLCP/LPL-WM: 104/23/8/6). Al momento del análisis primario, la duración media del tratamiento fue de 22 semanas (rango 1-105); 46 pacientes permanecieron bajo tratamiento. Los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el tratamiento más comunes (todos grado/grado 3+) fueron hiperglucemia transitoria (49%/40%) e hipertensión (29%/23%). Otros AA de interés incluyeron neutropenia (25%/19%), diarrea (18%/4%), infección pulmonar (14%/11%), neumonitis (7%/1,4%), y colitis (0,7%/0,7%). No se produjeron perforaciones colónicas. Hubo dos infecciones oportunistas no fatales. Las toxicidades de laboratorio de

interés fueron principalmente grado-1, incluyendo alanina aminotransferasa (23% todos grado /19% grado-1) y aspartato aminotransferasa (28%/25%). Hubo 6 muertes, 3 de ellas atribuidas al copanlisib: infección pulmonar, insuficiencia respiratoria y un acontecimiento tromboembólico.

La tasa de respuesta total (ORR) fue del 59,2%, incluyendo 12,0% de respuesta completa (RC) y 47,2% de respuesta parcial (RP), con enfermedad estable en el 29,6% de los pacientes y enfermedad progresiva en el 2,1% de los pacientes. En el subconjunto de LF, la ORR fue del 58,7%, incluyendo 14,4% de RC y 44,2% de RP. En el subconjunto de LZM, la ORR fue del 69,6%, incluyendo 8,7% de RC y 60,9% de RP. La duración media estimada por el método Kaplan-Meier (KM) de respuesta en el conjunto de análisis total fue de 687 días (rango 0-687) y 370 días (rango 0-687) en el subconjunto de LF. La estimación KM de la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) media fue de 340 días (rango 0-736). Aún no se había alcanzado la supervivencia general media.

Conclusiones: El tratamiento de los pacientes con linfoma de células B indolente recidivante o refractario con copanlisib dio como resultado respuestas tumorales durables. La administración de copanlisib tenía un perfil de seguridad manejable, con tasas bajas de enzimopatía hepática severa, diarrea o acontecimientos inflamatorios, así como también tasas bajas de infecciones oportunistas, infecciones fatales u otros acontecimientos adversos severos fatales (AAS).

De acuerdo con un séptimo aspecto, la presente invención se refiere a una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- habiendo sido preparada dicha solución reconstituida con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo,
- teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive), para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

De acuerdo con una realización del séptimo aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib es definida en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente.

De acuerdo con un octavo aspecto, la presente invención se refiere a una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

De acuerdo con un noveno aspecto, la presente invención se refiere a una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por

ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y

- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

De acuerdo con un décimo aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente de un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC),

en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

De acuerdo con una realización del octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib es definida en cualquiera de los aspectos descritos con anterioridad.

De acuerdo con una realización del octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib contiene 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib contiene 60 mg de copanlisib.

De acuerdo con una realización del octavo, noveno o décimo

aspecto de la presente invención, dicho uso de dicha solución que contiene copanlisib se efectúa mediante la administración de una dosis fija de 60 mg de copanlisib a un paciente como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días en un régimen intermitente (tres semanas de tratamiento y una semana de descanso).

De acuerdo con una realización del octavo, noveno o décimo aspecto de la presente invención, dicha solución que contiene copanlisib se administra en combinación con un antineoplásico quimioterapéutico, particularmente un antineoplásico quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, aneastim, anetol ditioletona, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, atezolizumab, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, capromab, carbamazepina carboplatino, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, cobimetinib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreótido, deslorelina, dianhidrogalactitol,

dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, elotuzumab, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandróico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreótido, lansoprazol, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartogastim, necitumumab, nedaplatino, nelarabina, ácido neridróico, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina,

nintedanib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, olaparib, olaratumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxycodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palbociclib, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsina, romiplostim, romurtida, rucaparib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talimogén laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina,

vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

La administración antes mencionada se logra por vía oral o parenteral. Para copanlisib, se prefieren las vías parenterales de administración. Los métodos de administración parenteral incluyen la administración tópica, intraarterial (directamente al tumor), intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, o intranasal. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y coadyuvantes los cuales facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones las cuales se pueden utilizar farmacéuticamente. Otros detalles sobre las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en la edición más reciente de Remington's Pharmaceutical Sciences (Ed. Maack Publishing Co, Easton, Pa.).

Las formulaciones de la invención pueden ser administradas utilizando un inyector, una bomba, una jeringa, o cualquier otro dispositivo/ dispositivo para infusión conocido en la técnica así como también por gravedad. Se puede utilizar una aguja o una sonda para introducir las formulaciones de la presente invención en el cuerpo de un paciente a través de ciertas vías parenterales.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para utilizar en la presente invención incluyen composiciones en las cuales los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el propósito pretendido, es decir, el tratamiento de una enfermedad en particular. Los expertos en la técnica tienen la capacidad de determinar una dosis eficaz.

Para copanlisib, se puede estimar inicialmente la dosis

terapéuticamente eficaz ya sea en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, células neoplásicas, o en modelos animales, generalmente ratones, conejos, perros, cerdos o monos. También se utiliza el modelo animal para lograr un rango de concentración y vía de administración deseables. Luego, se puede utilizar dicha información para determinar las dosis y rutas para la administración útiles en los seres humanos.

Las composiciones que contienen copanlisib de la presente invención se formulan para que sean aceptables en una aplicación terapéutica. “Aplicación terapéutica” se refiere a tratamientos que involucran la administración a un sujeto que necesita tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de copanlisib. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se define en la presente como la cantidad de copanlisib que es de cantidad suficiente para inducir la muerte de las células tumorales por apoptosis y la inhibición de la proliferación de línea de células B malignas primaria ya sea como una dosis única o de acuerdo con un régimen de múltiples dosis, por sí sola o en combinación con otros agentes, lo cual conduce al alivio de una condición adversa, y a su vez, dicha cantidad es toxicológicamente tolerable. El sujeto puede ser un animal humano o no humano (por ejemplo, un conejo, una rata, un ratón, un perro, un mono u otro primate de orden inferior).

Cada médico puede elegir la dosis exacta de acuerdo con el paciente que será tratado. Se ajustan la dosificación y la administración para proporcionar niveles suficientes del principio activo o para mantener el efecto deseado. Los factores adicionales que deben tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de enfermedad, por ejemplo, el tamaño y la ubicación del tumor; la edad, el peso y el sexo del paciente; la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la o las combinaciones de fármacos, sensibilidades a la reacción, y tolerancia/ respuesta a la terapia.

Se podrían administrar composiciones farmacéuticas de efecto prolongado, por ejemplo, cada 3 a 4 días, cada semana, una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, dependiendo de la vida media y la tasa de aclaramiento de la formulación en particular.

De acuerdo con la presente invención, se pueden administrar las composiciones que contienen copanlisib como una dosis fija de 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib a un paciente como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días en un régimen intermitente (tres semanas de tratamiento y una semana de descanso).

De acuerdo con la presente invención, las composiciones que contienen copanlisib se administran como una dosis fija de 60 mg de copanlisib a un paciente como una infusión intravenosa de 1 hora en los días días 1, 8, y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días en un régimen intermitente (tres semanas de tratamiento y una semana de descanso).

De acuerdo con un undécimo aspecto, la presente invención se refiere a:

Punto 1. Una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica, en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente

adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 2. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 1, donde dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

Punto 3. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 1 o 2, donde dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

Punto 4. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, donde dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

Punto 5. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 4, donde dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

Punto 6. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 5, la cual contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,08 – 15,0% p/v, particularmente 0,15-3,0% p/v, en particular 0,15% p/v, de dicha solución reconstituida.

Punto 7. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 6, la cual contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

Punto 8. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 7, la cual contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

Punto 9. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 8, donde dicho espesante es manitol.

Punto 10. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 9, la cual contiene manitol en una cantidad de 1,5-24,0% p/v, particularmente 1,5-16,0% p/v, en particular 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida.

Punto 11. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 10, donde dicho diluyente es solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%.

Punto 12. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 11, la cual contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-16,0% p/v, particularmente 1,0-8,0% p/v, en particular 1,5% p/v, de dicha solución reconstituida.

Punto 13. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 9 a 12, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 1,5% p/v de dicha solución reconstituida,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,15% p/v de dicha solución reconstituida,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,16 % p/v, de dicha

solución reconstituida, y

- dicho manitol está en una cantidad de 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida, donde dicho diluyente es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, donde dicha solución que contiene copanlisib tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 14. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 9 a 13, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- dicho diluyente, el cual es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, está en una cantidad de 4,4 ml, donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive), donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un volumen de 4,55 ml.

Punto 15. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 14, la cual está contenida en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

Punto 16. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 15, que contiene copanlisib en una cantidad de 15 mg/ml.

Punto 17. La solución reconstituida que contiene copanlisib de

acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 16, la cual contiene 60 mg de copanlisib, particularmente en un volumen de 4 ml.

Punto 18. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 17, la cual se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

Punto 19. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 18, donde dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

Punto 20. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 19, la cual está contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

Punto 21. Un método para la reconstitución de un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido estable, liofilizado, en particular polvo:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como

agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, comprendiendo dicho método de reconstitución:

- agregar, a dicho sólido estable, liofilizado, en particular polvo, en un recipiente adecuado, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml, un diluyente, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo; proporcionando dicho método de ese modo una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib, adecuada para la dilución posterior y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:
 - copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 22. El método de reconstitución de acuerdo con el punto 21, donde dicha solución que contiene copanlisib producida a partir del mismo es definida en cualquiera de los puntos 1 a 21.

Punto 23. Un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido, en particular polvo o torta:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón

el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y

- un espesante, teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

Punto 24. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con el punto 23, donde dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

Punto 25. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con el punto 23, donde dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

Punto 26. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con el punto 23 o 24, donde dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

Punto 27. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 26, donde dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

Punto 28. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 27, el cual contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,7- 75 % p/p, particularmente 1,5-30% p/p, en particular 2,98% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

Punto 29. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular

polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 28, el cual contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

Punto 30. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 28, el cual contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

Punto 31. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 30, donde dicho espesante es manitol.

Punto 32. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con el punto 31, el cual contiene manitol en una cantidad de 15,4-82,1% p/p, particularmente 30,8-82,1% p/p, en particular 61,6% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

Punto 33. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 32, el cual contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 7,7-92,4% p/p, particularmente 7,7-61,6% p/p, en particular 30,8% p/p, de sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

Punto 34. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 33, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30,8% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 2,98% p/p de dicho sólido

lío filizado, que contiene copanlisib,

- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 3,7% p/p de dicho sólido lío filizado, que contiene copanlisib, y
- dicho manitol está en una cantidad de 61,6% p/p, de dicho sólido lío filizado, que contiene copanlisib,

dicho sólido lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 35. El sólido lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 34, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30, 45 o 60 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 5,8 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 6,3 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 120 mg,

dicho sólido lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 36. El sólido lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 34, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 80 mg,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 7,7 mg,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 8,4 mg, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 160 mg,
- dicho sólido lío filizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta,

cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 37. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 36, el cual está contenido en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

Punto 38. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de los puntos 23 a 37, que contiene copanlisib en una cantidad de 68,4 mg.

Punto 39. Un método para la liofilización de una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha composición:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive), incluyendo dicho método de liofilización: congelación, recocado, etapas primaria y secundaria de secado; proporcionando dicho método de ese modo un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicho sólido, en particular polvo o torta:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

Punto 40. Una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización, comprendiendo dicha solución a granel:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 41. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 40, donde dicha dosis terapéutica es 30, 45, 60 u 80 mg de copanlisib.

Punto 42. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 40, donde dicha dosis terapéutica es 60 mg de copanlisib.

Punto 43. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 42, donde dicho agente regulador del

pH es un agente tampón.

Punto 44. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 43, donde dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

Punto 45. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 44, la cual contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,18 – 18,5% p/p, particularmente 0,18-3,7% p/p, en particular 0,37% p/p, de dicha solución a granel.

Punto 46. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 45, la cual contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,8% p/p, particularmente 0,3-0,5% p/p, en particular 0,4 % p/p, de dicha solución a granel.

Punto 47. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 46, donde dicho espesante es manitol.

Punto 48. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 47, la cual contiene manitol en una cantidad de 3,0-23,1% p/p, particularmente 3,0-15,4% p/p, en particular 7,7% p/p, de dicha solución a granel.

Punto 49. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 48, la cual contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-15,2% p/p, particularmente 1,0-7,6% p/p, en particular 3,8% p/p, de dicha solución a granel.

Punto 50. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 49, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 3,8% p/p de

dicha solución a granel,

- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,37% p/p de dicha solución a granel,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,4 % p/p, de dicha solución a granel, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 7,7% p/p, de dicha solución a granel,
- teniendo dicha solución que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive).

Punto 51. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 50, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive),
teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un volumen de 1,71 ml.

Punto 52. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 51, la cual contiene copanlisib en una cantidad de 40 mg/ml.

Punto 53. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 52, la cual contiene 68,4 mg de copanlisib en un volumen de 1,71 ml.

Punto 54. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 53, la cual contiene 60 mg de copanlisib

en un volumen de 1,5 ml.

Punto 55. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 40 a 54, la cual se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

Punto 56. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 55, donde:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- se diluye adicionalmente con:
- un diluyente, el cual es una solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, en una cantidad de 4,4 ml,
- teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive),
- teniendo dicha solución a granel que contiene copanlisib un volumen de 1,71 ml.

Punto 57. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con el punto 55 o 56, la cual se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, donde dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

Punto 58. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de los puntos 55 a 57, la cual está contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

Punto 59. Un método para preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución a granel:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive), comprendiendo dicho método:
- cargar un recipiente adecuado con agua para inyección;
 - transferir copanlisib, en forma de una base libre, o una sal, tal como un clorhidrato, en particular un monoclóridato o un diclorhidrato, o un tosilato, por ejemplo, a dicho recipiente;
 - dejar que dicho copanlisib se disuelva, opcionalmente mediante agitación por ejemplo, a un pH entre 2 y 3 (inclusive), formando de esa manera una solución que contiene copanlisib;
 - agregar dicho agente tampón y dicho espesante a dicha solución que contiene copanlisib;
 - dejar que dicho agente tampón y dicho espesante se disuelvan, opcionalmente por agitación por ejemplo;
 - ajustar el pH de la solución formada de ese modo hasta un pH de 4 a 5 con una cantidad apropiada de solución de hidróxido sódico, formando así una solución a granel;
 - filtrar dicha solución a granel de modo estéril, proporcionando de ese modo una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización directa y para aplicaciones terapéuticas; y

- llenar la solución a granel filtrada formada de ese modo en uno o más frascos.

Punto 60. El método de acuerdo con el punto 59, donde dicho copanlisib transferido a dicho recipiente es diclorhidrato de copanlisib.

Punto 61. Una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo,

teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive), para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos

inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

Punto 62. El uso de acuerdo con el punto 61, donde dicha solución que contiene copanlisib se define en cualquiera de los puntos 1 a 20.

Punto 63. El uso de una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

Punto 64. El uso de una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

Punto 65. Un método de tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de

primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC),

en un sujeto, que comprende la administración a dicho sujeto de una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, comprendiendo dicha solución reconstituida:

- una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

donde dicha solución reconstituida ha sido preparada con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive),

como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

Punto 66. El uso de acuerdo con el punto 63 o 64, o el método de acuerdo con el punto 65, donde dicha solución que contiene copanlisib se define en cualquiera de los puntos 1 a 20.

Punto 67. El uso de acuerdo con cualquiera de los puntos 63 o 64,

o el método de acuerdo con el punto 65, donde dicha solución que contiene copanlisib contiene 60 mg de copanlisib.

Punto 68. El uso de acuerdo con el punto 67, donde dicha solución que contiene copanlisib es de un volumen de 4,0 ml.

Punto 69. El uso de acuerdo con el punto 68, dicho uso se efectúa mediante la administración de una dosis fija de 60 mg de copanlisib a un paciente como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días en un régimen intermitente (tres semanas de tratamiento y una semana de descanso).

Punto 70. El uso de acuerdo con los puntos 63 o 64, o el método de acuerdo con el punto 65, donde dicha solución se administra en combinación con un antineoplásico quimioterapéutico.

Punto 71. El uso de acuerdo con el punto 70, donde dicho antineoplásico quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en: 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol ditioletona, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, atezolizumab, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, capromab, carbamazepina carboplatino, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin,

ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, cobimetinib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreótido, deslorelina, dianhidrogalactitol, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, elotuzumab, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreótido, lansoprazol, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino,

mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, necitumumab, nedaplatino, nelarabina, ácido neridróico, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nintedanib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, olaparib, olaratumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxiconona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palbociclib, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidróico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedróico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsina, romiplostim, romurtida, rucaparib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talimogén laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona,

tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoina, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

REIVINDICACIONES

1. Un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, dicho sólido, en particular polvo o torta, caracterizado porque comprende:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
- uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
- un espesante,

teniendo dicho sólido, en particular polvo o torta, un pH entre 4 y 5 (inclusive) cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

2. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha dosis terapéutica es 30, 45 o 60 mg de copanlisib.

3. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho agente regulador del pH es un agente tampón.

4. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho agente tampón es ácido cítrico e hidróxido sódico.

5. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o

torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,7- 75 % p/p, particularmente 1,5-30% p/p, en particular 2,98% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

6. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

7. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-6% p/p, particularmente 3,3-4,0 % p/p, en particular 3,7% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

8. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque dicho espesante es manitol.

9. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque contiene manitol en una cantidad de 15,4-82,1% p/p, particularmente 30,8-82,1% p/p, en particular 61,6% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

10. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 7,7-92,4% p/p, particularmente 7,7-61,6% p/p, en particular

30,8% p/p, de sólido liofilizado, que contiene copanlisib.

11. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30,8% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 2,98% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 3,7% p/p de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, y
- dicho manitol está en una cantidad de 61,6% p/p, de dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib,

dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

12. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 30, 45 o 60 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 5,8 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 6,3 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 120 mg,

dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre

4 y 5 (inclusive).

13. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 80 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 7,7 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 8,4 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 160 mg,

dicho sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, cuando se reconstituye con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

14. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque está contenido en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

15. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque contiene copanlisib en una cantidad de 68,4 mg.

16. Un método para preparar el sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho método caracterizado porque incluye:

- preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización, comprendiendo dicha solución a granel:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive).
- congelación, recocado, etapas primaria y secundaria de secado; proporcionando dicho método de ese modo un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización, dicha solución a granel caracterizada porque comprende:

- copanlisib, particularmente en una cantidad adecuada como una dosis terapéutica,
 - uno o más agentes reguladores del pH, particularmente un agente tampón el cual en particular comprende un ácido débil, tal como ácido cítrico por ejemplo, y una base fuerte, tal como hidróxido sódico, por ejemplo, y
 - un espesante,
- teniendo dicha solución a granel un pH entre 4 y 5 (inclusive), la cual particularmente contiene copanlisib en una cantidad de 40 mg/ml.

18. La solución a granel que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 17, caracterizada porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 3,8% p/p de dicha solución a granel,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,37% p/p de dicha solución a granel,

- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,4 % p/p, de dicha solución a granel, y
- dicho espesante, el cual es manitol está en una cantidad de 7,7% p/p, de dicha solución a granel, teniendo dicha solución que contiene copanlisib un pH entre 4 y 5 (inclusive).

19. Un método para preparar la solución a granel acuosa que contiene copanlisib estable de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, dicho método caracterizado porque comprende:

- cargar un recipiente adecuado con agua para inyección;
- transferir copanlisib, en forma de una base libre, o una sal, tal como un clorhidrato, en particular un monoclórhidrato o un diclorhidrato, o un tosilato, por ejemplo, a dicho recipiente;
- dejar que dicho copanlisib se disuelva, opcionalmente mediante agitación por ejemplo, a un pH entre 2 y 3 (inclusive), formando de esa manera una solución que contiene copanlisib;
- agregar dicho agente tampón y dicho espesante a dicha solución que contiene copanlisib;
- dejar que dicho agente tampón y dicho espesante se disuelvan, opcionalmente por agitación por ejemplo;
- ajustar el pH de la solución formada de ese modo hasta un pH de 4 a 5 con una cantidad apropiada de solución de hidróxido sódico, formando así una solución a granel;
- filtrar dicha solución a granel de modo estéril, proporcionando de ese modo una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización directa y para aplicaciones terapéuticas; y
- llenar la solución a granel filtrada formada de ese modo en uno o más frascos.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque dicho copanlisib transferido a dicho recipiente es diclorhidrato de copanlisib.

21. El sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 16, particularmente a partir de una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, donde dicha solución a granel se ha preparado, en particular, mediante el método de acuerdo con la reivindicación 19 o 20.

22. Una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, dicha solución reconstituida caracterizada porque comprende:

- un sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 21, y
- un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo, teniendo dicha solución reconstituida un pH entre 4 y 5 (inclusive).

23. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque contiene ácido cítrico en una cantidad de 0,08 – 15,0% p/v, particularmente 0,15-3,0% p/v, en particular 0,15% p/v, de dicha solución reconstituida.

24. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v,

en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

25. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 22 o 23, caracterizada porque contiene hidróxido sódico en una cantidad de 0,01-0,3% p/v, particularmente 0,14-0,18 % p/v, en particular 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida.

26. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizada porque contiene manitol en una cantidad de 1,5-24,0% p/v, particularmente 1,5-16,0% p/v, en particular 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida.

27. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, caracterizada porque contiene dicha base libre de copanlisib en una cantidad de 0,5-16,0% p/v, particularmente 1,0-8,0% p/v, en particular 1,5% p/v, de dicha solución reconstituida.

28. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, caracterizada porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 1,5% p/v de dicha solución reconstituida,
 - dicho ácido cítrico está en una cantidad de 0,15% p/v de dicha solución reconstituida,
 - dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 0,16 % p/v, de dicha solución reconstituida, y
 - dicho manitol está en una cantidad de 3,0% p/v, de dicha solución reconstituida,
- donde dicho diluyente es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%,
dicha solución que contiene copanlisib tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive).

29. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 27, caracterizada porque:

- dicha dosis terapéutica de copanlisib está en una cantidad de 68,4 mg,
- dicho ácido cítrico está en una cantidad de 6,6 mg,
- dicho hidróxido sódico está en una cantidad de 7,2 mg, y
- dicho manitol está en una cantidad de 136,8 mg,
- dicho diluyente, el cual es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, está en una cantidad de 4,4 ml,

donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un pH entre 4 y 5 (inclusive),

donde dicha solución reconstituida, que contiene copanlisib, tiene un volumen de 4,55 ml.

30. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28, caracterizada porque está contenida en un recipiente, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml.

31. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, caracterizada porque contiene copanlisib en una cantidad de 15 mg/ml.

32. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, caracterizada porque contiene 60 mg de copanlisib, particularmente en un volumen de 4 ml.

33. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, caracterizada porque se diluye adicionalmente con un diluyente adecuado, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente

solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo.

34. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 33, caracterizada porque dicho diluyente adecuado es solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, particularmente en un volumen de 100 ml.

35. La solución reconstituida que contiene copanlisib de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizada porque está contenida en una bolsa para infusión, particularmente hecha de polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC), o etileno y acetato de vinilo (EVA).

36. Un método para la reconstitución del sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, adecuado para dilución y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 21, o según se prepara mediante el método de acuerdo con la reivindicación 16, dicho método de reconstitución caracterizado porque comprende:

- agregar, a dicho sólido estable, liofilizado, en particular polvo, en un recipiente adecuado, particularmente en un recipiente sellado, particularmente en una ampolla para inyección, más particularmente en una ampolla para inyección de 6 ml, un diluyente, tal como agua estéril para inyección o solución acuosa estéril de cloruro sódico, particularmente solución acuosa de cloruro sódico al 0,9%, por ejemplo; proporcionando dicho método de ese modo una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib, adecuada para dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35.

37. Un sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo

o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 21, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 16, o una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 36,

Caracterizado por ser para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

38. Uso de un sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 21, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 16, o una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 36,

caracterizado por ser para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF),

linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

39. Uso de un sólido liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o 21, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 16, o una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 36,

Caracterizado por ser para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un cáncer, particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

40. Un método de tratamiento o profilaxis de un cáncer,

particularmente un linfoma no Hodgkin (LNH), tal como tratamientos de primera línea, segunda línea o hasta nueve tratamientos previos, LNH indolente, refractario, recidivante, en particular linfoma folicular (LF), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma linfocítico de célula pequeña (LLCP), linfoma linfoplasmocitoide/ macroglobulinemia de Waldenström (LPL-WM), o LNH agresivo, en particular linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), linfoma de células del manto (LCM), linfoma periférico de células T (LPCT), linfoma transformado (LT), o leucemia linfocítica crónica (LLC), en un sujeto, caracterizado porque comprende la administración a dicho sujeto de una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, y 5 (inclusive), una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 35, o según se prepara de acuerdo con el método de la reivindicación 36, como monoterapia o en combinación con uno o más antineoplásicos inmunoterapéuticos, quimioterapéuticos o inmuno-quimioterapéuticos.

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, o el método de acuerdo con la reivindicación 40, caracterizado porque dicha solución que contiene copanlisib contiene 60 mg de copanlisib.

42. Uso de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque dicha solución que contiene copanlisib es de un volumen de 4,0 ml.

43. Uso de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado porque dicho uso se efectúa mediante la administración de una dosis fija de 60 mg de copanlisib a un paciente como una infusión intravenosa de 1 hora en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días en un régimen intermitente (tres semanas de tratamiento y una semana de descanso).

44. Uso de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, o el método de acuerdo con la reivindicación 40, o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 42, caracterizado porque se administra dicha solución en combinación con un antineoplásico quimioterapéutico.

45. Uso de acuerdo con la reivindicación 44, caracterizado porque dicho antineoplásico quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, adalimumab, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukina, alectinib, alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anectim, anetol ditioletona, anetumab ravtansina, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, atezolizumab, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, blinatumomab, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, capromab, carbamazepina carboplatino, carboquona, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, cobimetinib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daratumumab, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, depreótido, deslorelina, dianhidrogalactitol, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, elotuzumab, eltrombopag, endostatina, enocitabina,

enzalutamida, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etinilestradiol, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonias de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, ixazomib, lanreótido, lansoprazol, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, necitumumab, nedaplatino, nelarabina, ácido neridronico, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nintedanib, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, olaparib, olaratumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, osimertinib, oxaliplatino, oxycodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel,

palbociclib, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, rolapitant, romidepsina, romiplostim, romurtida, rucaparib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sonidegib, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talimogén laherparepvec, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoina, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

FORMULACIONES DE COPANLISIB

RESUMEN

La presente invención se refiere a:

- un método para preparar una solución a granel, acuosa, que contiene copanlisib, estable adecuada para la liofilización y para aplicaciones terapéuticas;
- una solución a granel, que contiene copanlisib, estable, de mayor solubilidad la cual es directamente adecuada para la liofilización;
- un método para la liofilización de ese tipo de solución a granel acuosa que contiene copanlisib;
- un sólido estable, liofilizado, que contiene copanlisib, en particular polvo o torta, que contiene particularmente una dosis terapéutica de copanlisib en uno o dos recipientes, particularmente en un recipiente sellado;
- un método para la reconstitución de dichos liofilizados; y
- una solución estable, reconstituida, que contiene copanlisib de mayor solubilidad, adecuada para la dilución adicional y para aplicaciones terapéuticas.