

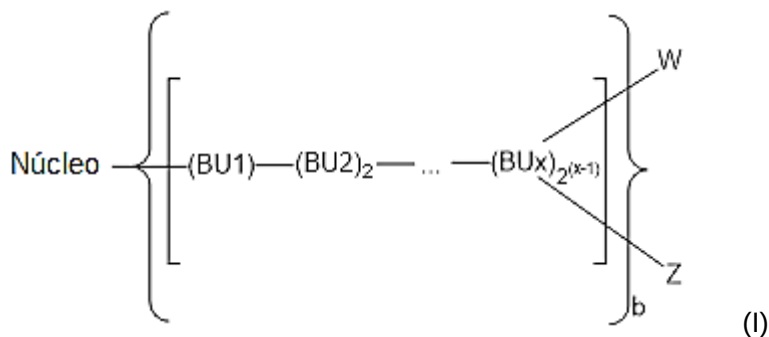
NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención como antecede, se considera como una novedad y, por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

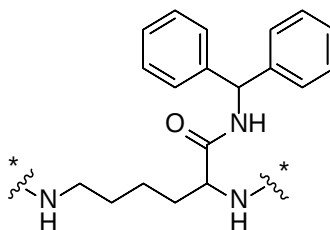
5 Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende un dendrímero liofilizado de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Núcleo es

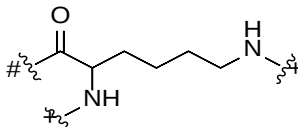


* indica unión covalente a un resto de carbonilo de (BU1);

b es 2;

BU son unidades de construcción;

BU_x son unidades de construcción de generación x, en donde el número total de unidades de construcción en la generación x del dendrímero de fórmula (I) es igual a 2^(x) y el número total de BU en el dendrímero de fórmula (I) es igual a (2^x-1)b; en donde BU tiene la siguiente estructura:



indica unión covalente a un resto de amina de Núcleo o un resto amino de BU;

+ indica una unión covalente a un resto de carbonilo de BU o una unión covalente a W

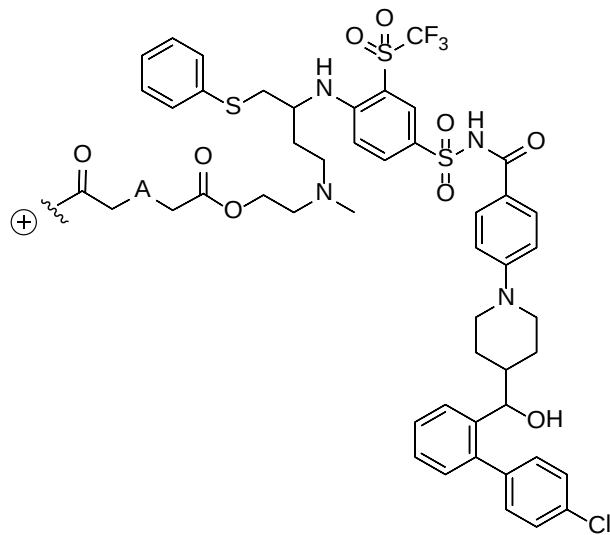
o Z;

W es independientemente (PM)_c o (H)_e;

Z es independientemente (L-AA)_d o (H)_e;

PM es PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA es un enlazador unido covalentemente a un agente activo; en donde L-AA es de fórmula:



donde

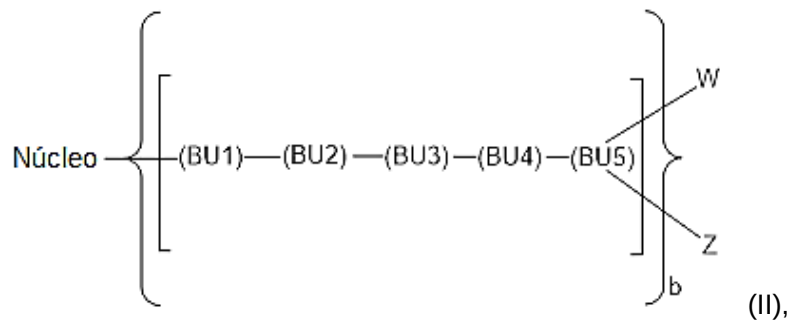
A es -N(CH₃) o -S-;

⊕ es el punto de unión a un resto de amina de BU_x;

a condición de que (c+d) ≤ (2^x)b y d sea ≥ 1; y

a condición de que si (c+d) < (2^x)b, entonces cualesquier grupos W y Z restantes son (H)_e, en donde e es [(2^x)b]-(c+d).

2. Una composición farmacéutica que comprende un dendrímero liofilizado de fórmula (II):

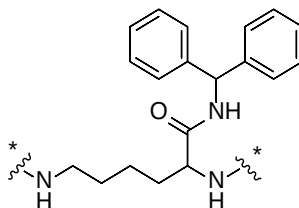


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

b es 2;

Núcleo es

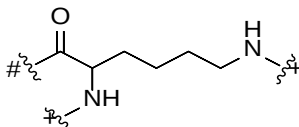
97



5

* indica unión covalente a un resto de carbonilo de (BU1);

BU son unidades de construcción y el número de BU es igual a 62; en donde BU tiene la siguiente estructura:



10

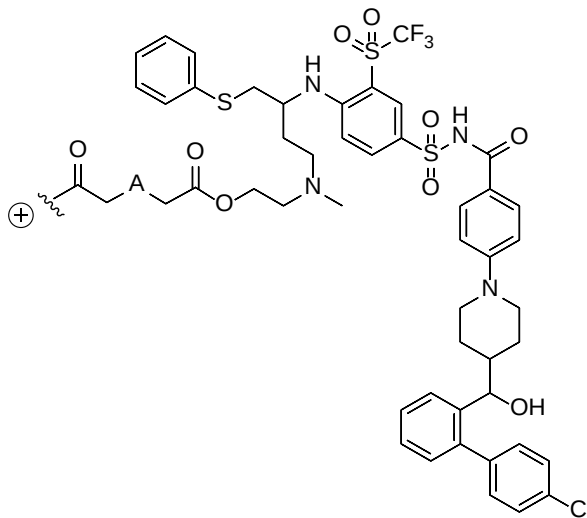
indica unión covalente a un resto de amina de Núcleo o un resto amino de BU y + indica una unión covalente a un resto carbonilo de BU o una unión covalente a W o Z;

W es independientemente (PM)_c o (H)_e;

Z es independientemente (L-AA)_d o (H)_e;

PM es PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA es un enlazador unido covalentemente a un agente activo; en donde L-AA es de fórmula:



20

25

30

donde

A es -N(CH₃) o -S-;

⊕ indica unión covalente a un resto de amina de BU5;

a condición de que (c+d) sea ≤ 64 y d sea ≥ 1; y

a condición de que si (c+d) < 64, entonces cualesquier grupos W y Z restantes son (H)_e, en donde e es 64-(c+d).

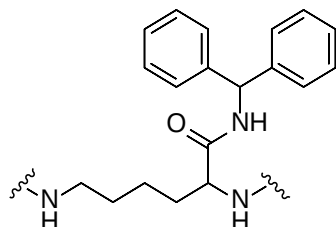
35

3. Una composición farmacéutica que comprende un dendrímero liofilizado de fórmula (III):

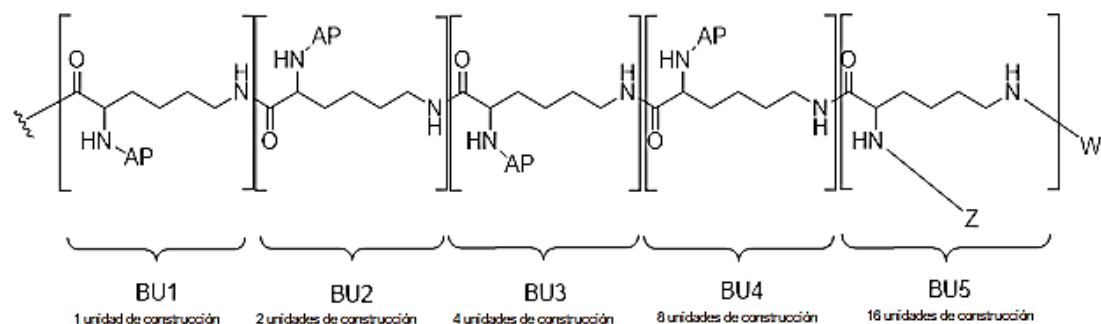
D-Núcleo-D (III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Núcleo es



D es



AP es un punto de unión a otra unidad de construcción;

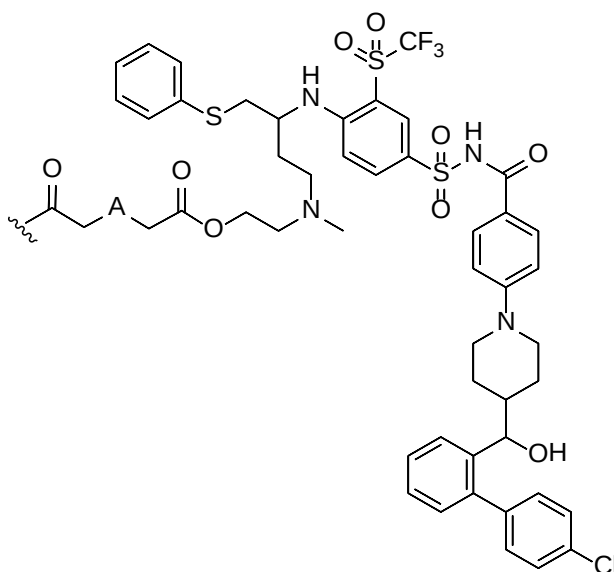
W es independientemente (PM)_c o (H)_e;

Z es independientemente (L-AA)_d o (H)_e;

PM es PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀;

L-AA es un enlazador unido covalentemente a un agente activo; en donde L-AA es de

fórmula:

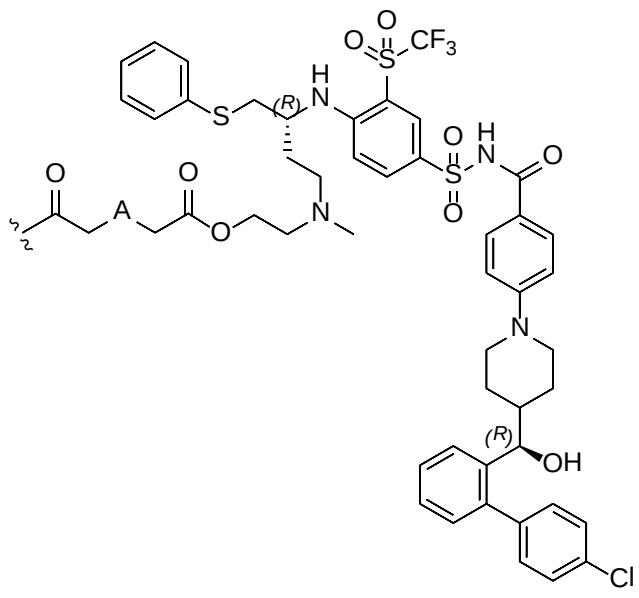


donde

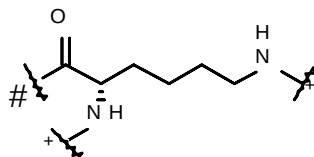
A es $-\text{N}(\text{CH}_3)$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{CH}_2-$;

a condición de que si $(c+d) < 64$, entonces cualesquier grupos W y Z restantes son $(\text{H})_e$, en donde e es $64-(c+d)$; y d es ≥ 1 .

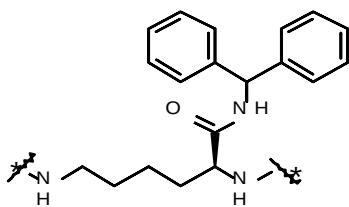
- 5 4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que A es $-\text{O}-$.
5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que A es $-\text{S}-$.
- 10 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el PEG tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 2000 y aproximadamente 2200 Da.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2150 Da.
- 15 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que c es un número entero de entre 25 y aproximadamente 32.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que c es un número entero de entre 29 y 32.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que c es 29 o 30.
- 20 11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que d es un número entero entre 25 y 32.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que d es un número entero entre 29 y 32.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que d es 32.
- 25 14. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que $(c+d)$ es igual a un número entero entre 50 y 64.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que $(c+d)$ es igual a un número entero entre 58 y 64.
- 30 16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que e es un número entero entre 0 y 14.
17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que e es un número entero entre 0 y 6.
18. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que L-AA es



19. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que BU es



20. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que el núcleo es

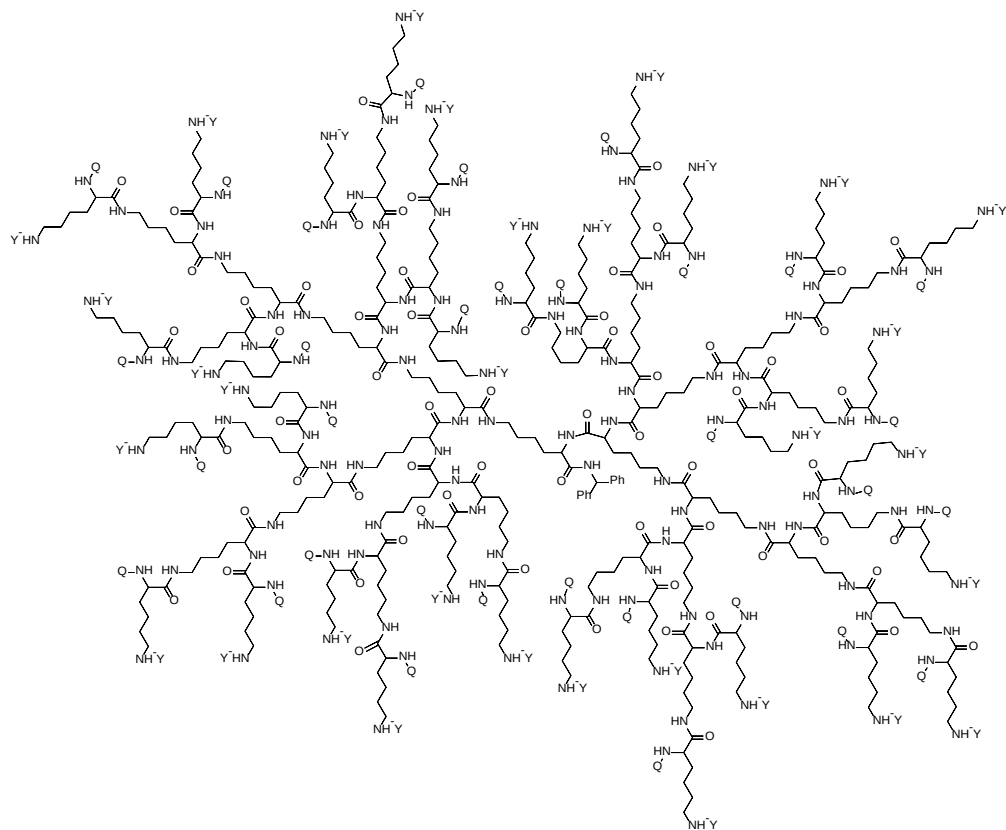


21. Una composición farmacéutica que comprende un dendrímero liofilizado de fórmula (IV):

5

10

15



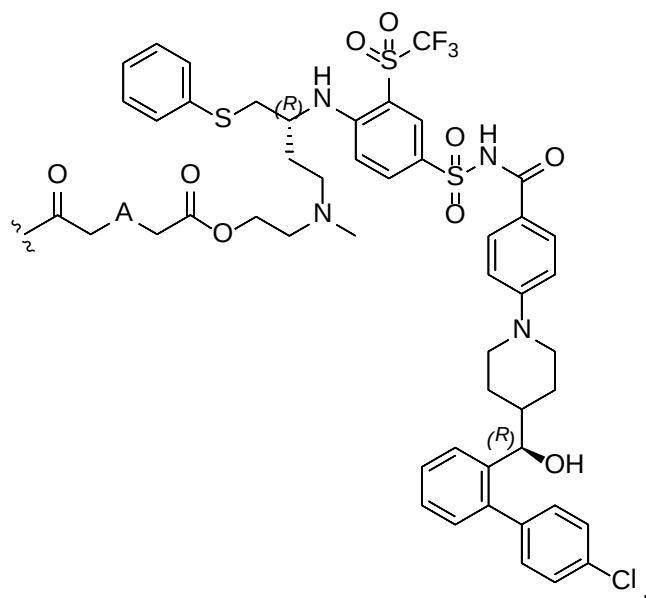
(IV),

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Y es $\text{PEG}_{1800-2400}$ o H; Q es H o L-AA, en el que L-AA tiene la estructura:

25

30



35

A es $-\text{S}-$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, a condición de que si la suma de $\text{PEG}_{1800-2400}$ y L-AA es menor de 64, los demás restos Q e Y son H y a condición de que al menos un Q sea L-AA.

22. Una composición farmacéutica que comprende un dendrímero liofilizado de fórmula (V):



(V)

20

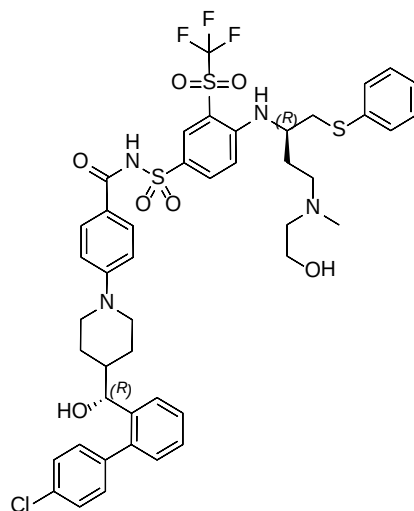
Y es PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ o H;

Q es H o L-AA, en donde L-AA tiene la estructura:



35

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 o 22, en la que A es –S–.
24. La composición farmacéutica de la reivindicación 21 o 22, en la que A es –N(CH₃)–.
25. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en la que la suma de PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ y L-AA es un número entero entre 50 y 64.
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en la que la suma de PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ y L-AA es un número entero entre 58 y 64.
27. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-26, en la que el dendrímero tiene entre 25 y 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀.
28. La composición farmacéutica de la reivindicación 27, en la que el dendrímero tiene entre 29 y 32 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀.
29. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-28, en la que el dendrímero tiene entre 25 y 32 L-AA.
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que el dendrímero tiene entre 29 y 32 L-AA.
31. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-30, en la que el dendrímero tiene entre 0 y 14 hidrógenos en las posiciones Q y/o Y.
32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en la que el dendrímero tiene entre 0 y 6 hidrógenos en las posiciones Q y/o Y.
33. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 21-32, en la que el PEG tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 2000 y 2200 Da.
34. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en la que el PEG tiene un PDI de entre aproximadamente 1.00 y 1.10.
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, en la que el PEG tiene un PDI de aproximadamente 1.05.
36. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en la que el dendrímero tiene un peso molecular de entre aproximadamente 90 y 120 kDa.
37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, en la que el dendrímero tiene un peso molecular de entre aproximadamente 103 y 107 kDa.
38. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en la que AA es el compuesto A:



(Compuesto A).

39. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en la que el pH de la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 4.0 y aproximadamente 6.0.

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en la que el pH de la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 4.8 y aproximadamente 5.6.

41. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en la que la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente el 90-110% del dendrímero de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V), cuando se somete a ensayo contra un patrón de referencia de pureza conocida.

42. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-41, en la que la pureza de la composición farmacéutica no es menor del 85% tal como se mide mediante SEC-UV.

43. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en la que la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 3% p/p de impurezas totales.

44. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en la que la composición farmacéutica comprende $\leq 1.0\%$ p/p de compuesto A libre.

45. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en la que la composición farmacéutica comprende $\leq 0.5\%$ p/p de cualquier impureza no especificada individual.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 43, en la que la composición farmacéutica comprende $\leq 1.2\%$ p/p de impurezas libres totales.

47. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en la que la composición farmacéutica comprende no más del 1.5% p/p de ácido acético.

48. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en la que la composición farmacéutica tiene un tamaño de partícula promedio determinado mediante DLS de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 d.nm.

49. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en la que la composición farmacéutica tiene un PDI tal como se determina mediante DLS de entre aproximadamente 0.20 y aproximadamente 0.30.

50. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en la que la composición farmacéutica comprende no más de aproximadamente 6000 particulados de más de o igual a aproximadamente 10 μm por recipiente de 50 mL tras la reconstitución en un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

51. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en la que la composición farmacéutica comprende no más de aproximadamente 600 particulados de más de o igual a aproximadamente 25 μm por recipiente de 50 mL tras la reconstitución en un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

52. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-51, en la que la osmolalidad de la composición farmacéutica es de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mOsmol/kg tras la reconstitución en un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

53. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en la que la composición farmacéutica comprende no más de aproximadamente 0.06 EU/mg.

54. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto liofilizado de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) preparado mediante el procedimiento que comprende las etapas de disolver el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) en ácido acético glacial para formar una disolución, secar por congelación la disolución y sublimar el ácido acético a presión reducida.

55. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en la que la composición farmacéutica comprende no más del 5% de ácido acético.

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 55, en la que el ácido acético comprende menos de aproximadamente 200 ppm de agua.

57. Un método de tratamiento de cáncer que comprende administrar por vía intravenosa a un sujeto que lo necesita la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-56, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

58. Uso de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 en el tratamiento de cáncer.

59. Uso de una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-56 para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar cáncer.

60. Un kit de partes que comprende uno o más recipientes que comprenden una composición farmacéutica liofilizada tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-56, e instrucciones para su uso.

61. El kit de la reivindicación 60, en el que el kit comprende además uno o más recipientes de un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable.

62. El kit de la reivindicación 59, en el que el diluyente o disolvente comprende una disolución de tampón citrato.

63. El kit de la reivindicación 59, en el que el diluyente o disolvente comprende una disolución de tampón acetato.

15

20

25

30

35