(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 615 511**

(51) Int. CI.:

A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2010 PCT/US2010/035357**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.11.2010 WO2010135396**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 10720107 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2391355**

(54) Título: **Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona**

(30) Prioridad:

19.05.2009 US 179678 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2017

(73) Titular/es:

CELGENE CORPORATION (100.0%)
86 Morris Avenue
Summit New Jersey 07901, US

(72) Inventor/es:

TUTINO, ANTHONY y
KELLY, MICHAEL T.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona

1.Campo técnico

Se proporcionan aquí formulaciones y formas de dosificación de pomalidomida, es decir, 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona o CC-4047. También se proporcionan aquí métodos de utilización de las formulaciones y de las formas de dosificación.

2. Antecedentes

Las sustancias farmacológicas se administran normalmente como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que sirven para funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Formas de dosificación de diversos tipos se pueden reparar mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Como excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas en muchas formas diferentes, p.ej., solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, saborizante, etc. Las propiedades que normalmente se consideran cuando se formula una sustancia farmacológica activa incluyen biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración, y estabilidad de la forma de dosificación. Debido a las diversas propiedades de la sustancia farmacológica activa que se va a formular, las formas de dosificación requieren típicamente excipientes farmacéuticos que se adaptan exclusivamente a la sustancia farmacológica activa para conseguir propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

La pomalidomida, que también se conoce como CC-4047, se llama químicamente 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona. La pomalidomida es un compuesto inmunomodulador que inhibe, por ejemplo, la producción de TNFα, IL-1β, IL-12, IL-6, MIP-1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF y COX-2 de monocitos inducidos por LPS. También se sabe que el compuesto co-estimula la activación de las células T. La pomalidomida y un método para sintetizar el compuesto se describen, p.ej., en el documento de Patente U.S. No 5,635,517. El documento de Patente US 2007/015579 describe composiciones de pomalidomida que comprenden manitol o almidón. Se discute aquí una forma de dosificación oral que comprende 1) pomalidomida en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición; 2) un vehículo, diluyente, aglutinante o carga en una cantidad de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición, en donde el vehículo, diluyente, aglutinante o carga es almidón, manitol o una mezcla de los mismos, en donde el término “aproximadamente” indica que los porcentajes en peso están comprendidos dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, la pomalidomida es útil en el tratamiento, prevención, y/o control de diversas enfermedades o trastornos. Por lo tanto, existe la necesidad de formas de dosificación de la pomalidomida que tengan propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

3. Compendio

Se da a conocer aquí una forma de dosificación oral que comprende 1) pomalidomida en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición; 2) un vehículo, diluyente, aglutinante o carga en una cantidad de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición, donde el vehículo, diluyente, aglutinante o carga es almidón, manitol o una mezcla de los mismos, en donde el término "aproximadamente" denota que se incluyen los porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

Se proporcionan aquí formas de dosificación farmacéutica de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato de la misma farmaceúticamente aceptable. También se proporcionan aquí métodos para el tratamiento, control, o prevención de enfermedades y afecciones tales como, pero no limitadas a, cáncer, dolor, Degeneración Macular, enfermedad de la piel, trastorno pulmonar, trastorno relacionado con el amianto, enfermedad parasitaria, trastorno inmunodeficiente, trastorno del CNS, lesión del CNS, aterosclerosis, trastorno del sueño, hemoglobinopatía, anemia, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmune, enfermedad vírica, enfermedad genética, enfermedad alérgica, enfermedad bacteriana, enfermedad neovascular ocular, enfermedad neovascular coroidea, enfermedad neovascular de la retina, y rubeosis, usando pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, en las formas de dosificación descritas aquí.

3.1 Definiciones

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, una composición que está “sustancialmente libre” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente un 20 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso del compuesto.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoméricamente puro” significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre del otro estereoisómero de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un típico compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente un 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20 por ciento en peso del otro estereoisómero del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente un 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso del otro estereoisómero del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente un 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso del otro estereoisómero del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente un 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso del otro estereoisómero del compuesto.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “enantioméricamente puro” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “sal (es) farmacéuticamente aceptable (s)”, tal como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, sales de restos ácidos o básicos de talidomida. Los restos básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicos, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártic, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucurónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, bencenosulfónico, o pamoico (es decir, ácidos 1,1’-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, fosfórico, o nítrico. Compuestos que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente estables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Restos químicos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con varios cationes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o hierro.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término “solvato” significa un compuesto proporcionado aquí o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, o reaccionar de otro modo bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de talidomida que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureides biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de talidomida que incluyen restos -NO, $-NO_2$, -ONO, o $-ONO_2$.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, los términos “carbamato biohidrolizable”, “carbonato biohidrolizable”, “ureide biohidrolizable, “fosfato biohidrolizable” significan carbamato, carbonato, ureide, o fosfato, respectivamente, de un compuesto que o: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o comienzo de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “éster biohidrolizable” significa un éster de un compuesto que o: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o comienzo de la acción; o 2) es biológicamente inactiva pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres alquílicos inferiores, alcoxiaciloxi ésteres, alquilacilamino alquil ésteres, y ésteres de colina.

Como se usa aquí y a menos que se indique lo contrario, el término “amida biohidrolizable” significa una amida de un compuesto que o: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción, o comienzo de la acción; o 2) es biológicamente inactiva pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas alquílicas inferiores, amidas de α-aminoácidos, alcoxiacil amidas, y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce mientras el paciente sufre una enfermedad o trastorno especificado, lo que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo”, y “prevención” se refieren a la prevención del comienzo, reaparición o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. Los términos “prevenir”, “previniendo”, y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que un paciente empiece a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, los términos “controlar”, “controlando” y “control” abarcan la prevención de la reaparición de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o alarga el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio de la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término “aproximadamente”, cuando se usa en relación con las dosis, cantidades, o tanto por ciento en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa que abarcan la dosis, cantidad, o tanto por ciento en peso reconocido por aquellos expertos en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad, o tanto por ciento especificado. Específicamente, el término “aproximadamente” contempla una dosis, cantidad, o tanto por ciento en peso que se embarca dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, o 5% de la dosis, cantidad, o tanto por ciento en peso especificado.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término “estable”, cuando se usa en relación con una formulación o una forma de dosificación, significa que el ingrediente activo de la formulación o forma de dosificación permanece solubilizado durante una cantidad de tiempo especificada y no se degrada, agrega o se modifica de otra forma significativamente (p.ej., como se determina, por ejemplo, por HPLC). En algunas realizaciones, aproximadamente el 70 por ciento o más, aproximadamente el 80 por ciento o más o aproximadamente el 90 por ciento o más del compuesto permanece solubilizado después del periodo especificado.

4. Descripción detallada

Se proporcionan aquí formas de dosificación farmacéutica de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las formas de dosificación son adecuadas para la administración oral a un paciente. En otras realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí muestran propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, facilidad de ensayo, uniformidad del contenido, propiedades del flujo para la fabricación, disolución y biodisponibilidad, y estabilidad. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí tienen una vida útil de al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 24 meses, o al menos aproximadamente 36 meses sin refrigeración.

También se proporcionan aquí kits que comprenden composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas aquí. También se proporcionan aquí métodos para el tratamiento, control, y/o prevención de una enfermedad o afección, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o una forma de dosificación proporcionada aquí.

4.1 Composiciones y formas de dosificación

En una realización, se proporciona aquí una sola forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un humano que comprende: una cantidad igual o mayor de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, o 200 mg de un ingrediente activo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde el ingrediente activo es pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg. En una realización, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 0,5 mg. En otra realización, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 1 mg. En otra realización, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 2 mg. En otra realización, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 5 mg.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden presentar formas de dosificación discretas, tales como cápsulas (p.ej., cápsulas de gel), comprimidos, pastillas, trociscos, dispersión, y supositorios que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como un polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Debido a su facilidad de administración, pastillas, comprimidos y cápsulas representan formas de dosificación oral unitarias preferidas.

Pastillas, comprimidos y cápsulas contienen típicamente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de la composición farmacéutica (es decir, ingrediente activo y excipiente (s)). Las cápsulas pueden ser de cualquier tamaño. Ejemplos de tamaños estándar incluyen #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4, y #5. *Véase, p.ej., Remington's Pharmaceutical Sciences*, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro y colaboradores, Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), que se incorpora por referencia. En algunas realizaciones, las cápsulas proporcionadas aquí son de tamaño #1 o mayor, #2 o mayor, o #4 o mayor.

También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que incluyen un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (p.ej., 5 por ciento) es ampliamente aceptado en las técnicas farmacéuticas como una manera de simular la vida útil, es decir, el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. *Véase*, *p.ej*., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición. Por tanto, el efecto del agua sobre la formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad (fase líquida) y/o humedad (fase vapor) se encuentran normalmente durante la fabricación, manipulación, empaquetado, almacenamiento, envío y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras deben prepararse y almacenarse de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas realizaciones, composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de manera que puedan ser incluidos en kits de formularios adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, envases blister, y envases de tiras.

A este respecto, también se proporciona aquí un método para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo mediante la mezcla del ingrediente activo y un excipiente bajo condiciones anhidras o condiciones de baja humedad (fase líquida)/humedad (fase vapor), en donde los ingredientes están sustancialmente libres de agua. El método puede incluir además envasar la formulación sólida anhidra o no higroscópica bajo condiciones de baja humedad. Mediante el uso de tales condiciones, el riesgo de contacto con el agua se reduce y la degradación del ingrediente activo se puede prevenir o reducir sustancialmente.

También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas y formas de dosificación libres de lactosa. Las composiciones y las formas de dosificación que comprenden un ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria están preferiblemente libres de lactosa. Como se usa aquí, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, de existir, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria. Las composiciones libres de lactosa proporcionadas aquí pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se listan en la USP (XXI)/NF (XVI).

De acuerdo con las reivindicaciones la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende aproximadamente 0,8 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, comprende aproximadamente 1,7 por ciento en peso del peso total de la composición.

En una realización, el ingrediente activo y el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga se mezclan como se describe en otra parte de este documento. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/ almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

De acuerdo con las reivindicaciones, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprende de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprende de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprende aproximadamente el 98 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprende aproximadamente el 99 por ciento en peso del peso total de la composición.

En una realización, las formas de dosificación proporcionadas aquí comprenden ambos manitol y almidón. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y almidón comprenden aproximadamente el 98 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y almidón comprenden aproximadamente el 99 por ciento en peso del peso total de la composición.

En una realización, la relación de manitol:almidón en la forma de dosificación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5. En una realización, la relación de manitol/almidón en la forma de dosificación es aproximadamente 1:1,3.

En otra realización, la forma de dosificación comprende un lubricante. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,2, 0,3, 0,5, 0,6, o 0,8 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,16, 0,32, 0,64, o 0,75 mg de lubricante. En una realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio (PRUV).

En una realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, p.ej., PRUV, comprende aproximadamente el 0,25 por ciento en peso del peso total de la composición.

En algunas realizaciones, debido a que es típico obtener pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, con una pureza inferior al 100%, las formulaciones y las formas de dosificación proporcionadas aquí se pueden definir como composiciones, formulaciones, o formas de dosificación que comprenden pomalidomida, o o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, en una cantidad que proporcione la potencia de una cantidad especificada de pomalidomida pura al 100%.

Por ejemplo, en una realización, se proporciona aquí una sola forma de dosificación unitaria que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente la potencia de 0,5, 1, 2, 3, 4, o 5 mg de pomalidomida; 2) aproximadamente 60, 120, 250, 180, 240, o 300 mg de un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga, respectivamente. En una realización, la cantidad de un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga es aproximadamente 62, 124, 248, 177, 236, o 295 mg, respectivamente.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente la potencia de 0,5 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 62,5 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en cápsulas de tamaño 4 o mayor. En una realización, el excipiente, un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 62,5 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/o almidón. En una realización, el excipiente comprende ambos manitol y almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 35 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 62,5 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg. En una realización, el estearil fumato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,16 mg.

En una realización, la forma de dosificación proporcionada aquí comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente la potencia de 0,5 mg de pomalidomida; 2) aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,16 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 62,5 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 4 o mayor.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una

cantidad que proporciona aproximadamente la potencia de 1 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 125 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 4 o mayor. En una realización, el excipiente comprende un vehículo, diluyente, aglutinante o carga. En una realización, los excipientes comprenden un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 125 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/o almidón. En una realización, el excipiente comprende ambos manitol y almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 70 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol.

En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 125 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,32 mg.

En una realización, se proporciona aquí un forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 1 mg de pomalidomida; 2) aproximadamente 70 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,32 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 125 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de un tamaño 4 o mayor.

En una realización, se proporciona aquí un forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 2 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente de 250 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor. En una realización, el excipiente comprende un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga. En una realización, los excipientes comprenden un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 250 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/o almidón. En una realización, el excipiente comprende ambos manitol y almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 140 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol.

En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 250 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 2 mg de pomalidomida; y 2) aproximadamente 140 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,64 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 250 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor.

Pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 3 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 180 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor. En una realización, el excipiente comprende un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 180 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprende manitol y/o almidón. En una realización, el excipiente comprende ambos manitol y almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 100 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 180 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio

está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 3 mg de pomalidomida; y 2) aproximadamente 100,8 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,45 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 180 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 4 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 240 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de un tamaño de 2 o mayor. En una realización, el excipiente comprende un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga. En una realización, los excipientes comprenden un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente de 240 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/o almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 135 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 240 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de aproximadamente 4 mg de pomalidomida; 2) aproximadamente 134,4 g de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,6 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad para llevar el peso total de la forma de dosificación a 240 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 5 mg de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 300 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 1 y mayor. En una realización, el excipiente comprende un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga. En una realización, los excipientes comprenden un vehículo, diluyente, aglutinante, o carga y un lubricante.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 300 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o carga comprenden manitol y/o almidón. En una realización, el excipiente comprende ambos manitol y almidón. En una realización, donde ambos manitol y almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 168 mg de almidón, y el peso restante se rellena con manitol. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización donde el peso total de la forma de dosificación es aproximadamente 300mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg.

En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 5 mg de pomalidomida; 2) aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,75 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado por pulverización en una cantidad para llevar el peso total de la forma de dosificación a 300 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 1 o mayor.

En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 0,5 mg de pomalidomida, que es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende manitol y/o almidón. En una realización donde ambos almidón y manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente

35 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 62,5 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg o aproximadamente 0,16 mg. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 0,5 mg de pomalidomida; aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,16 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 62,5 mg; en donde la forma de dosificación es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 4 o mayor.

En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 1 mg de pomalidomida que es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende manitol y/o almidón. En una realización donde ambos almidón y manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 70 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg o aproximadamente 0,32 mg. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 1 mg de pomalidomida; aproximadamente 70 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,32 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que lleve el peso total de la forma de dosificación a 125 mg; en donde la forma de dosificación es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 4 o mayor.

En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 2 mg de pomalidomida, que es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende manitol y/o almidón. En una realización donde ambos almidón y manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 140 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 250 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg o aproximadamente 0,64 mg. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 2 mg de pomalidomida; aproximadamente 140 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,64 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 250 mg; en donde la forma de dosificación es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 2 o mayor.

En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 5 mg de pomalidomida, que es estable durante un periodo de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende manitol y/o almidón. En una realización donde ambos almidón y manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 168 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg o aproximadamente 0,75 mg. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptable, presente en una cantidad que proporcione la potencia de 5 mg de pomalidomida; aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,75 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 300 mg; en donde la forma de dosificación es estable durante un periodo de al menos 12, aproximadamente 24, o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para administración en cápsulas de tamaño 1 o mayor.

4.1.1 Segundos agentes activos

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí composiciones y formas de dosificación de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptables, que pueden comprender además uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden funcionar

sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato de la misma farmacéuticamente aceptables, pueden funcionar también para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y *vice versa*.

Segundos compuestos activos específicos que pueden estar contenidos en las formulaciones y formas de dosificación proporcionados aquí varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o administrar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o administración del cáncer, segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametrantona; amsacrina; anastrazol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clohidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesin; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato de sodio; etanidazol; etoposido; fosfato de etoposido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato mecloroetamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melphalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcin; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotane; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato de sodio; sparsomicina; clorhidrato de spirogermanio; spiromustina; spiroplatino; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; uracil mostaza; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecypenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrographolide; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de la apoptosis génica; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaruroporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflate; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de canfotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de casein kinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorlns; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combrestastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cycloplatam; cipemicina; octofostato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; Didex; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dihidrotaxol; dioxamicina; difenil spiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; dosifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; etoposide fosfato; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutationa; hepsulfama; heregulin; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor-1 de crecimiento

similar a la insulina; agonistas de interferones; interferones; interleukinas; iobenguane; iododoxorubicina; 4-ipomeanol; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalide F; Lamellarina–N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor de inhibición de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprólido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liároslo; análogo de poliaminas lineales; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilo; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutetium texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; mitotoxinas de saporina del factor de crecimiento de fibroblastos; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+pared celular sk microbacteriana; mopidamol; agentes mostaza anticáncer; micaperóxido B; extracto de pared celular microbacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductores de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perofosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; inmune modulador basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de nucleósido fosforilasa de purina; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras de la proteína farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleóticos sentido; inhibidores de la transducción de la señal; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimulador de zinostatina.

Sin embargo otros segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanecerpt, doxiciclina, bortezomib, oblimersén (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), estereoides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (p.ej., PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina,IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinoelbina, ácido zoledrónico, palmitronate, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina fosfato de sodio (Emcyt®), sulindac, y etopósido.

En otra realización, ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir o administrar se pueden encontrar en las siguientes referencias: documentos de Patente U.S. Nos. 6,281,230 y 5,635,517.; publicaciones de Patente U.S. Nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y la solicitud provisional U.S. No. 60/631,870.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control del dolor incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos convencionales que se usan para tratar o prevenir el dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, anxiolíticos, bloqueantes de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opiáceos, anti inflamatorios, inhibidores de la cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas del receptor alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato del ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina

(Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, penthonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), Bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaína, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti inflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, inerferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinbis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase el documento de Patente U.S. No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (documentos de Patente U.S. Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteina, genistina, genistina 6'-O-Mal, genistina 6'-O-Ac, daidzeina, daidzina, daidzina 6'-O-Mal, daidzina 6'-O-Ac, gliciteina, glicitina, glicitina 6'-O-Mal, biochanina A, formononetina (documento de Patente U.S. No.6,001,368), triamcinolona acetamida, dexametasona (documento de Patente U.S. No. 5,770,589), talidomida, glutatión (documento de Patente U.S. No. 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetch Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de las enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato amónico, urea, tretinoina, isotretinoina, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, y Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardiacos, bloqueantes de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (p.ej., inhibidores PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión arterial pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardiaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipino, un vasodilatador tal como prostaciclina (p.ej., prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de los trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agentes alquilantes, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, taxotere, irinotecan, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos parasitarios incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramin, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (p.ej., stibоglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, spiramicina, IgG (serología), trimetropin, y sulfametoxazol.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de mejora inmunológica tales como, pero no limitados a, levamisol y isoprinosina; productos biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas, e interferones; hormonas tales como,

pero no limitadas a, timo; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimuladores de células B (p.ej., BAFF/BlyS), citoquinas (p.ej., IL-2, IL-4, y IL-5), factores de crecimiento (p.ej., TGF-α), anticuerpos (p.ej., antiCD40 y IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados, y vacunas (p.ej., vacunas peptídicas víricas y tumorales).

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de trastornos del CNS incluyen, pero no se limitan a: opiáceos, un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitado a Levodopa, L-DOPA, cocaina, α-metiltirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolide, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazid, clorglina, fenelzina, e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapone y entacapone; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero no limitado a, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimús, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazone, zileutón, aurotioglucosa, oro tiomalato de sodio, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetilleucina, monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y un mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de lesiones del CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño en el CNS y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (p.ej., glucocorticoides, tales como, pero no limitados a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolac, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaproxina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazone, zileutón, aurotioglucosa, oro tiomalato de sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Ejemplos de un segundo agente activo que se puede usar para el tratamiento, prevención y/o control del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueante de los canales de sodio, un inhibidor selectivo del mediador inflamatorio, un agente opiáceo, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaina, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, saliclato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina,

ketorolac, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazone, zileutón, aurotioglucosa, oro tiomalato de sodio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, acetilleucina, monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o control de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canarypox IL-2), IL-10, IL-12, y IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-Ia, e interferón gamma-Ib; y G.CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxiurea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; *véase* documento de Patente U.S. No. 5,800,819); antagonistas de los canales de Gardos tales como derivados de clotrimazol y triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

4.2 Proceso para la preparación de las formas de dosificación

Las formas de dosificación proporcionadas aquí pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (p.ej., mezcla directa) el ingrediente activo con los excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la presentación deseada (p.ej., compactación tal como compactación de rodillo). Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas estándar acuosas y no acuosas.

Una forma de dosificación proporcionada aquí se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente como se indicó anteriormente y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosificación proporcionadas aquí puede hacerse usando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio, o gelatina.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos y excipientes se mezclan directamente y se cargan en, por ejemplo, una cápsula, o se comprimen directamente en comprimidos. Una forma de dosificación mezclada directamente puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compactada (p.ej., compactación de rodillo) en ciertos casos, ya que la mezcla directa puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden ser causados por partículas de ingredientes en el aire durante la fabricación usando un proceso de compactación.

Las formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos casos porque solo requieren una etapa de mezclado, la del activo y los excipientes, antes de ser procesadas en la forma de dosificación final, p.ej., comprimido o cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas o polvo en el aire a un mínimo, mientras que los procesos de compactación de rodillo pueden ser propensos a producir polvo. En el proceso de compactación de rodillo, el material compactado es a menudo molido a partículas más pequeñas para un procesamiento posterior. La operación de molienda puede producir cantidades insignificantes de partículas en el aire, ya que el propósito de esta etapa en la fabricación es reducir el tamaño de partícula de los materiales. El material molido se mezcla después con otros ingredientes antes de la fabricación de la forma de dosificación final.

Para ciertos ingredientes activos, en particular para un compuesto con una baja solubilidad, el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce a un polvo fino para ayudar a aumentar la velocidad de solubilización del ingrediente activo. El aumento de la velocidad de solubilización es a menudo necesario para que el ingrediente activo sea eficazmente absorbido en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para que los polvos finos sean directamente mezclados y cargados en las cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferiblemente ciertas características que hacen que los ingredientes sean adecuados para el proceso de mezcla directa. Ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una realización, por lo tanto, se proporciona aquí el uso de, unas composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características, que hacen la mezcla resultante adecuada para el proceso de mezcla directa, p.ej., buenas características de flujo.

4.2.1. Cribado

El proceso para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferiblemente el cribado del ingrediente activo y el (los) excipiente (s). En una realización, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz que tiene orificios de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 750 micras. En otra realización, el

ingrediente activo se pasa a través de un tamiz con orificios de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 400 micras. En una realización, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz que tiene orificios de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micras. Dependiendo del excipiente (s) usado (s), varían los orificios del tamiz. Por ejemplo, disgregantes y aglutinantes se pasan a través de orificios de aproximadamente 430 micras a aproximadamente 750 micras, de aproximadamente 600 micras a aproximadamente 720 micras, o aproximadamente 710 micras. Los lubricantes se pasan típicamente a través de orificios más pequeños, p.ej., cribas de aproximadamente 150 micras a aproximadamente 250 micras. En una realización, el lubricante se pasa a través de orificios de un tamiz de aproximadamente 210 micras.

4.2.2 Premezcla

Después de que los ingredientes se tamizan, el excipiente y el ingrediente activo se mezclan en un mezclador de difusión. En una realización, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 50 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 45 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 40 minutos, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. En otra realización, el tiempo de mezclado es aproximadamente 15 minutos.

Cuando se usan más de un excipiente, los excipientes se pueden mezclar en un mezclador de tambor durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, o durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, antes de mezclar con el ingrediente activo.

4.2.3 Compactación de rodillo

En una realización, la premezcla se puede pasar opcionalmente a través de un compactador de rodillo con un molino de martillos unido a la descarga del compactador.

4.2.4 Mezcla final

Cuando se usa un lubricante, p.ej., estearil fumarato de sodio, el lubricante se mezcla con la premezcla al final del proceso para completar la composición farmacéutica. Este mezclado adicional es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 5 minutos.

4.2.5 Encapsulación

La mezcla de formulación se encapsula después en la envoltura de la cápsula de tamaño deseado usando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa rotativa de comprimidos.

4.3 Kits

También se proporcionan paquetes farmacéuticos o kits que comprenden las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación proporcionadas aquí. Un ejemplo de un kit comprende una notificación en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por el organismo de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

4.4 Métodos de tratamiento, prevención, y control

Se proporcionan aquí métodos para el tratamiento, prevención, y/o control de ciertas enfermedades o trastornos usando las formulaciones, composiciones, o formas de dosificación proporcionadas aquí.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos relacionados con angiogénesis, dolor que incluye, pero no se limita a, Síndrome del Dolor Regional Complejo (“CRPS”), Degeneración Macular (“MD”) y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el amianto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del CNS, lesiones del CNS, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (p.ej., anemia), trastornos relacionados con TNFα, y otras diversas enfermedades y trastornos.

Ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en los documentos de Patente U.S. Nos. 6,281,230 y 5,635,517 por Muller y colaboradores., en varias publicaciones de Patente U.S. por Zeldis, incluyendo Nos. 2004/0220144A1, publicado el 4 de Noviembre, 2004 (Treatment of Myelodysplastic Syndrome); 2004/0029832A1, publicado el 12 de Febrero, 2004 (Treatment of Various Types of Cancer); y 2004/0087546, publicado el 6 de Mayo, 2004 (Treatment of Myeloproliferative Diseases). Los ejemplos incluyen también los descritos en el documento de Patente WO 2004/103274, publicado el 2 de Diciembre, 2004.

Ciertos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de piel, tales como melanoma; ganglio linfático; pecho; cerviz; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos son también útiles para el tratamiento de cánceres de la sangre y la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielógena,

linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados aquí se pueden usar para el tratamiento, prevención o control de tumores primarios o metastásicos.

Otros tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, enfermedades malignas avanzadas, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, mal pronóstico del tumor cerebral maligno, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C & D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcopma de Kaposi, leucemia mieloide aguda con cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye, pero no se limita a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormono-refractario, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloa indolente, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastásico. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o radiación.

En una realización, las enfermedades o trastornos son diversas formas de leucemia tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que son recaídas, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de Patente U.S. No. 2006/0030594, publicado el 9 de Febrero, 2006.

El término “leucemia” se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. El termino “recaída” se refiere a una situación donde los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia vuelven a tener células leucémicas en la médula y una disminución de las células sanguíneas normales. El término “refractario o resistente” se refiere a una circunstancia donde los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en su médula.

En otra realización, las enfermedades o trastornos son diversos tipos de linfomas, incluyendo el linfoma no-Hodgkin (NHL). El término “linfoma” se refiere a un grupo de neoplasmas heterogéneos que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. “NHL” se refiere a una proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células de manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células escindidas pequeñas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de linfoma de células de manto que se puede observar bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

Ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroideas, enfermedades neovasculares de la retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, debilitante, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a una enfermedad maligna, derrame cerebral, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de deleción de 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0203142, publicada el 15 de Septiembre, 2005.

Tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y dolor neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y postoperatorio.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refeja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome del dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia post traumática, neuralgia del

trigémino, neuralgia post herpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor de lesión de la médula espinal, dolor post-accidente cerebrovascular central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-accidente cerebrovascular, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usa aquí, los términos " Síndrome del dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno doloroso crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o evocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no es normalmente doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que normalmente es solo ligeramente doloroso); dolor que es desproporcionado en relación con el motivo que lo desencadena (p.ej., años de dolor intenso después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una sola distribución nerviosa periférica; y desregulación autonómica (p.ej., edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada a cambios tróficos en la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y de las uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2004/0091455, publicado el 13 de Mayo, 2004.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento epitelial de pigmento retiniano (PED), atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0214328A1, publicada el 29 de Septiembre, 2005.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimiento de la epidermis, acné, y arrugas.

Como se usa aquí, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimiento circunscrito de la capa córnea, incluyendo pero no limitado a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmaris y plantaris), queratosis pilaris, y queratosis del estuco. El término "queratosis actínica" se refiere también a queratosis senil, queratosis seniles, verruca senilis, verruca plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" se refiere también a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma basocelular. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia áspera, escamosa, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (p.ej., cara, manos, oidos, cuello, piernas y torax), excrescencias de queratina conocidas como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentiginas pigmentadas, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión célula-célula anómala, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por el crecimiento excesivo de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualquier afecciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia del crecimiento excesivo de la epidermis, incluyendo pero no limitado a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsénica, signo de Leser-Trélat, disqueratoma Warty (WD), trichostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequina), almohadillas de nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluente y reticulada (CRP), acrochordón, cuerno cutáneo, enfermedad de cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0239842A1, publicada el 27 de Octubre, 2005.

Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión pulmonar; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar clases funcionales I a IV; y hipertensión pulmonar asociado con, relacionado con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular colágena, cardiopatía congénita, infecciones por virus HIV, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, enfermedades congénitas del corazón, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar capilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con el amianto incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0100529, publicada el 12 de Mayo, 2005.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, espesamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de Patente U.S. No. 2006/0154880, publicada el 13 de Julio, 2006.

Enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a, *P. Falcifarium, P. ovale, P. vivax, P. malariae, L. donovari, L. infantum, L. aethiopica, L. major, L. tropica, L. mexicana, L. braziliensis, T. Gondii, B. divergens, B. coli, C. parvum, C. cayetanensis, E. histolytica, I. belli, S. Manzoni, S. haematobium, Trypanosoma ssp., Toxoplasma ssp., y O. volvulus.* También se abarcan otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no-humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis, Babesia canis, Banesia Gibsoni, Besnoitia darlingi, Cytauxzoon felis, Eimeria ssp., Hammondia ssp., y Theileria ssp.,* Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiasis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la solicitud de patente U.S. No. 11/289,723, archivada el 30 de Noviembre, 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina deaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normales o elevados, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper IgM, deleción de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgénesis reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de la subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wistcott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos del CNS incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0143344, publicada el 30 de Junio, 2005,

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Juntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunológicos tales como síndrome de Tourette, delirium, o perturbaciones en la conciencia que ocurren durante un corto periodo de tiempo, y trastorno amnésico, o discapacidades de memoria discretas que ocurren en ausencia de otras discapacidades del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2006/0122228, publicada el 8 de Junio, 2006.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del CNS y síndromes relacionados, incluyen, pero no se limitan a, lesion cerebral primaria, lesion cerebral secundaria, lesion cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post conmoción cerebral, contusión cerebral, laceración, hematoma subdural, hematoma epidermal, epilepsia post traumática, estado vegetativo crónico, SCI completa, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome del cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome del cordón anterior, síndrome del cono medular, síndrome de Cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, nauseas, vómitos, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, falta de concentración, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, deficit cognitivo, y convulsiones.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades víricas, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, HIV, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis cística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad auto inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en la lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

Ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de Patente U.S. No. 2002/0054899, publicada el 9 de Mayo, 2002.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limita a, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de la intervención vascular tal como angioplastia, colocación de stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan aquí, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tal como, pero no limitado a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI),

angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de stent, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o popliteal, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona un listado de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todos los cuales se contemplan aquí:

Arteria	Áreas corporales suministradas
Axilar	Hombro y axila
Branquial	Parte superior del bazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaco	Divididas en arterias gástrica izquierda, esplénica, y hepática
Carótida común	cuello
Ilíaca común	Divididas en arterias ilíacas externas e internas
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared de la pelvis
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra mediana	Sacro
Ovario	Ovarios
Arco palmar	Mano
peroneo	Pantorrilla
poplíteo	Rodilla
Tibial posterior	pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
subclavia	Hombro

Arteria	Áreas corporales suministradas
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transverso
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0222209A1, publicada el 6 de Octubre, 2005.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas, incluyen, pero no se limitan a, Síndrome del Dolor Regional Complejo, dolor lumbar crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con el cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de la vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, bradicinesisa; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkisionano; congelación del movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de las sinucleínas; atrofias de múltiples sistemas; degeneración striatonigral; atrofia olivopontocerebelar; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de las neuronas motoras con características parkisonianas; demencia de cuerpos de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloide; defecto cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; degeneración espinocerebelosa SCA-3; distonía-parkinsonismo ligada al cromosoma X; enfermedad del prión; trastornos hipercinéticos; corea; galismo; temblores de distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ALS); trauma del CNS y mioclonía.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de Patente U.S. No. 2005/0143420A1, publicada el 30 de Junio, 2005.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

Ejemplos de trastornos relacionados con TNFα incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en los documentos de Patente WO 98/03502 y WO 98/54170.

Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto contra húesped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; derrame cerebral; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermdad de Crohn; infección HIV y AIDS; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis soriática y otras afecciones artríticas, choque séptico, septis, choque endotóxico, enfermedad injerto contra húesped, síndrome de desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, eritematosis del lupus sistémico, ENL en la lepra, HIV, AIDS, y infecciones oportunista en AIDS; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injertos, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como aquellas causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras realizaciones, se proporciona aquí el uso de formulaciones, composiciones o formas de dosificación en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente como adyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la publicación de Patente U.S. No. 2007/0048327, publicada el 1 de Marzo, 2007.

Estas realizaciones se refieren también a los usos de las composiciones, formulaciones, o formas de dosificación proporcionadas aquí en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos tales como la reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

5. Ejemplos

Las realizaciones proporcionadas aquí pueden entenderse más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos de las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas proporcionadas aquí, pero no son de ninguna manera limitantes.

5.1 Ejemplo 1: dosis de fuerza de 0,5mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 1 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 0,5 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #4.

Tabla 1. Formulación para cápsulas de fuerza de 0,5 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1 %	0,5*
Almidón 1500	56 %	35
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,16
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	62,5

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 0,5 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #4.

5.2 Ejemplo 2: dosis de fuerza de 1 mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 2 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 1 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #4.

Tabla 2. Formulación para cápsulas de fuerza de 1 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1 %	1*
Almidón 1500	56 %	70
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,32
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	125

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 1 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #4.

5.3 Ejemplo 3: dosis de fuerza de 2 mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 3 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 2 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #2.

Tabla 3. Formulación para cápsulas de fuerza de 2 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1 %	2*
Almidón 1500	56 %	140
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,64
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	250

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 2 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.4 Ejemplo 4: dosis de fuerza de 3 mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 4 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 0,5 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #2.

Tabla 4. Formulación para cápsulas de fuerza de 3 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1 %	3*
Almidón 1500	56 %	100,8
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,45
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	180

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 3 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.5 Ejemplo 5: dosis de fuerza de 4 mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 5 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 0,5 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #2.

Tabla 5. Formulación para cápsulas de fuerza de 4 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1 %	4*
Almidón 1500	56 %	134,4
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,6
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	240

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 4 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.6 Ejemplo 6: dosis de fuerza de 5 mg de pomalidomida por cápsula

La tabla 6 ilustra un lote de formulación y una formulación de dosificación unitaria para una fuerza de 5 mg de pomalidomida en una única dosis unitaria en una cápsula de tamaño #1.

Tabla 4. Formulación para cápsulas de fuerza de 5 mg de pomalidomida

Material	Tanto por ciento en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~2 %	5*
Almidón 1500	56 %	168
Estearil fumarato de sodio	~0,3 %	0,75
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	Resto	Resto
Total	100,0 %	300

*Indica la cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 5 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se pasó a través de una malla de 35-mesh. El manitol y el almidón se pasaron cada uno por separado por una malla de 25-mesh. La pomalidomida se premezcló con una parte de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de una malla de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el algodón se molió también a través de una malla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una malla de 60 mesh, se mezcló también. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #1.

5.7 Ejemplo 7: Estabilidad de la formulación

La estabilidad acelerada se evaluó a 40ºC /75% RH, y los niveles de impurezas se deteminaron durante el periodo de tiempo inicial, 1 mes, 3 meses, y 6 meses. Se evaluó también la estabilidad a largo plazo a 25ºC/60% RH durante 0-24 meses. Para la determinación del nivel de impurezas, se empleó un método de gradiente de HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna:	Zorbax SB-CN, 150 mm x 4,6 mm di, tamaño de párticula 5µm			
Temperatura:	Ambiente			
Fase móvil:	A: 10/90 metanol/0,1% ácido trifluoroacético			
	B: 80/20 metanol/0,1% ácido trifluoroacético			
Perfil del gradiente:	Tiempo (min)	%A	%B	
	0	90	10	
	5	90	10	
	50	20	80	
	51	90	10	
	60	90	10	
Velodidad de flujo:	1,0 mL/min			
Volumen de inyección:	25 µL			
Detección:	UV, 240 nm			
Tiempo de ejecución:	60 minutos			

A partir de los experimentos, se obsevó que las impurezas en la formulación proporcionada aquí permanecieron negligentes durante el periodo de tiempo investigado. Las características de rendimiento de la dosificación se mantuvieron también durante el periodo de tiempo investigado. Estos resultados muestran que las formulaciones proporcionadas aquí tienen la estabilidad adecuada para usos clínicos y otros usos.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificacion oral que comprende 1) pomalidomida en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición; 2) un vehículo, diluyente, aglutinante o carga en una cantidad de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición, en donde el vehículo, diluyente, aglutinante o carga es almidón, manitol o una mezcla de los mismos, en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1,

en donde la pomalidomida está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición; y/o

en donde el vehículo, diluyente, aglutinante o carga está presente en una cantidad de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición;

y donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en donde el vehículo, diluyente, aglutinante o carga es una mezcla de almidón y manitol.

4. La forma de dosificación oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores,

en donde el almidón es un almidón pregelatinizado; y/o

en donde el manitol es un manitol secado por pulverización.

5. La forma de dosificación oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende además un lubricante,

en donde el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición; o

en donde el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso del peso total de la composición; o

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 5, en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio.

7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1,

que pesa aproximadamente 62,5 mg; o

que pesa aproximadamente 125 mg; o

que pesa aproximadamente 250 mg; o

que pesa aproximadamente 180 mg; o

que pesa aproximadamente 240 mg; o

que pesa aproximadamente 300 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 7, que comprende pomalidomida, almidón pregelatinizado, manitol secado por pulverización y estearil fumarato de sodio.

9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 8,

que pesa aproximadamente 62,5 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 0,5 mg; o

que pesa aproximadamente 125 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 1 mg; o

que pesa aproximadamente 250 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 2 mg; o

que pesa aproximadamente 180 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 3 mg; o

que pesa aproximadamente 240 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 4 mg; o

que pesa aproximadamente 300 mg, en donde la pomalidomida está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente una potencia de 5 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

10. La forma de dosificación oral de la reivindicación 3,

que pesa aproximadamente 62,5 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 35 mg; o

que pesa aproximadamente 125 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 70 mg; o

que pesa aproximadamente 250 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 140 mg; o

que pesa aproximadamente 180 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg; o

que pesa aproximadamente 240 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 135 mg; o

que pesa aproximadamente 300 mg, en donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 168 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

11. La forma de dosificación oral de la reivindicación 8,

que pesa aproximadamente 62,5 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,16 mg; o

que pesa aproximadamente 125 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,32 mg; o

que pesa aproximadamente 250 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg; o

que pesa aproximadamente 180 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg; o

que pesa aproximadamente 240 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg; o

que pesa aproximadamente 300 mg, en donde el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

12. La forma de dosificación oral de la reivindicación 8,

que pesa aproximadamente 62,5 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 62,5 mg; o

que pesa aproximadamente 125 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg; o

que pesa aproximadamente 250 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente de 250 mg; o

que pesa aproximadamente 180 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 180 mg; o

que pesa aproximadamente 240 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 240 mg; o

que pesa aproximadamente 300 mg, en donde el manitol secado por pulverización está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 300 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

13. La forma de dosificación oral de la reivindicación 7,

que pesa aproximadamente 62,5 mg o aproximadamente 125 mg, y que está en la forma de una cápsula de tamaño 4 o mayor; o

que pesa aproximadamente 250 mg o aproximadamente 180 mg o aproximadamente 240 mg, y que está en la forma de una cápsula de tamaño 2 o mayor; o

que pesa aproximadamente 300 mg, y que está en la forma de una cápsula de tamaño 1 o mayor;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

14. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1,

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 62,5 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 0,5 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 35 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,16 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 62,5 mg; o

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 125 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 1 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 70 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,32 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg; o

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 250 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 2 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 140 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 250 mg; o

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 180 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 3 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 100,8 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 180 mg; o

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 240 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 4 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 134,4 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 240 mg; o

en donde la forma de dosificación oral pesa aproximadamente 300 mg y comprende: (1) pomalidomida en una cantidad que proporciona una potencia de aproximadamente 5 mg; (2) almidón pregelatinizado en una cantidad de aproximadamente 168 mg; (3) estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg; y (4) manitol secado por pulverización en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 300 mg;

en donde el término “aproximadamente” indica que se abarcan porcentajes en peso dentro del 30% del porcentaje en peso especificado.

15. La forma de dosificación oral de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en un método para el tratamiento, prevención, o control del cáncer, dolor, degeneración macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el amianto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del CNS, una lesión del CNS, aterosclerosis, un trastorno del sueño, hemoglobinopatía, anemia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad viral, una enfermedad genética, una enfermedad alérgica, una enfermedad bacteriana, una enfermedad neovascular ocular, una enfermedad neovascular coroidal, una enfermedad neovascular de la retina, o rubeosis.