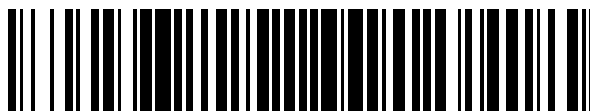


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 891**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2014 PCT/US2014/059424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2014 E 14786429 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3054927**

54 Título: **Formulaciones de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona**

30 Prioridad:

**08.10.2013 US 201361888419 P**

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

**03.09.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PARIKH, DARSHAN y  
MENON, ANIL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 723 891 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

### 5 1. CAMPO

En el presente documento, se proporcionan formulaciones y formas de dosificación de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona o CC-220. En el presente documento también se proporcionan procedimientos de uso de las formulaciones y formas de dosificación.

10

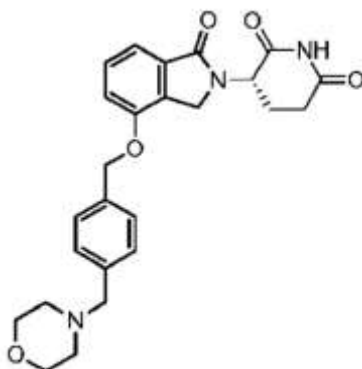
### 2. ANTECEDENTES

Las sustancias farmacológicas generalmente se administran como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que cumplen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Las formas de dosificación de varios tipos pueden hacerse mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Como los excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas de muchas maneras diferentes, por ejemplo, solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, aromatización, etc., las propiedades que comúnmente se consideran al formular una sustancia farmacéutica activa incluyen la biodisponibilidad, la facilidad de fabricación, la facilidad de administración y la estabilidad de la forma de dosificación. Debido a las propiedades variables de la sustancia farmacéutica activa a formular, las formas de dosificación típicamente requieren excipientes farmacéuticos que se adaptan de manera única a la sustancia farmacéutica activa para lograr propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

(S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona ("Compuesto A"), que también se conoce como CC-220, es un compuesto inmunomodulador que inhibe considerablemente el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y otras citoquinas inflamatorias en hPBMC estimulada por LPS y en sangre entera humana. El TNF- $\alpha$  es una citoquina inflamatoria producida por macrófagos y monocitos durante la inflamación aguda y es responsable de una amplia gama de eventos de señalización dentro de las células. El TNF- $\alpha$  puede desempeñar un papel patológico en el cáncer, enfermedades inflamatorias y enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Sin estar limitado por la teoría, uno de los efectos biológicos ejercidos por el compuesto A es la reducción de la síntesis de TNF- $\alpha$ . El compuesto A mejora la degradación del ARNm de TNF- $\alpha$  y también inhibe potentemente la IL-1 $\beta$  y estimula la IL-10 en estas condiciones. Además, sin estar limitado por ninguna teoría particular, el compuesto A es un potente coestimulador de las células T y aumenta la proliferación celular de una manera dependiente de la dosis en condiciones apropiadas. Además, sin limitarse a la teoría, los efectos biológicos ejercidos por el compuesto A incluyen, pero no se limitan a, los efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores.

(S)-3-(4-((4-(morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona y los procedimientos para la preparación de la misma se describen, por ejemplo, en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2011/0196150. El compuesto A tiene la siguiente estructura:

40



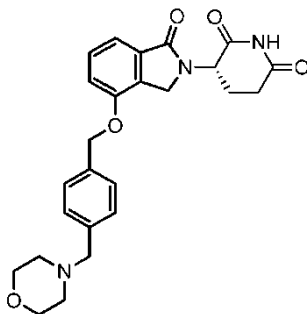
Compuesto A

Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, el compuesto A es útil para tratar, prevenir y / o controlar diversas enfermedades o trastornos. Sin embargo, el compuesto A es propenso a la hidrólisis y plantea problemas de estabilidad química. Por lo tanto, existe una necesidad en cuanto a las formas de dosificación del compuesto A que tienen propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

### 3. RESUMEN

50 En el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral en forma de cápsula que comprenden: 1) el

compuesto A de la siguiente estructura:



- 5 o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación; 2) un portador o excipiente en una cantidad de aproximadamente 90 a 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación oral, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

10

Los ejemplos de enfermedades o trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunológico que pueden tratarse, controlarse o prevenirse administrando terapéuticamente o profilácticamente, una cantidad eficaz de compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo en las formas de dosificación descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, lupus,

- 15 esclerodermia, lupus pernicio, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, vasculitis inducida por ANCA, síndrome antifosfolípido, miastenia grave, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome antifosfolípido (primario o secundario), asma, gastritis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad linfoproliferativa autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso, 20 cardiomiopatía, enfermedad celiaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, penfigoide cicatricial (por ejemplo, penfigoide de membrana mucosa), enfermedad de la aglutinina fría, enfermedad de Degos, dermatitis hepatoforme, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto (enfermedad de Hashimoto; tiroiditis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, artritis juvenil, liquen plano, enfermedad de 25 Ménière, enfermedad de tejido conectivo mixto, morfea, narcolepsia, neuromiotonía, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos (PANDA), pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Raynaud (fenómeno de Raynaud), síndrome de Reiter, policondritis recidivante, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida (síndrome de Moersch-Woltmann), arteritis de Takayasu, arteritis temporal (arteritis de células gigantes), uveítis, 30 vasculitis (por ejemplo, vasculitis no asociada con lupus eritematoso), vitiligo y / o granulomatosis de Wegener.

En el presente documento también se proporcionan las formas de dosificación oral que se proporcionan en el presente documento para su uso en los procedimientos de tratamiento, control, mejora y / o prevención del cáncer, incluido el cáncer primario y metastásico, así como el cáncer refractario, recidivante o resistente a la quimioterapia convencional, 35 donde los procedimientos comprenden administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de (S)-3-(4-((4-morfolinometil)bencil)oxi)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, es decir, el compuesto A, en las formas de dosificación descritas en el presente documento.

- 40 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para el tratamiento o control de linfoma, mieloma múltiple, leucemia y tumores sólidos.

- 45 El linfoma se selecciona del grupo que consiste en linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas relacionados con el SIDA, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico, linfoma blástico de células NK, linfoma de Burkitt, linfoma de tipo Burkitt, linfoma de células pequeñas no segmentadas, linfoma linfocítico pequeño, linfoma cutáneo de células T, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma linfoblástico, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfoma nasal de células T, linfoma pediátrico, linfomas periféricos de células T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfomas transformados, linfomas de células T relacionados con el tratamiento y macroglobulinemia de Waldenstrom.

50

La leucemia se selecciona del grupo que consiste en leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia de células T, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

- 55 El tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en melanoma, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata,

carcinoma colorrectal y carcinoma hepatocelular.

El cáncer es neoplasia avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis encefálica múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda carotípica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormonorrefractario, sarcoma de tejidos blandos resecado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de estadio IV no dependiente de andrógenos, cáncer de próstata con insensibilidad hormonal, cáncer de próstata con insensibilidad quimioterapéutica, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma medular tiroideo o leiomioma.

El compuesto A de la invención o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, está destinado para su uso en el tratamiento de todas las enfermedades, trastornos o afecciones descritos en el presente documento.

### 3.1. DEFINICIONES

Como se usa en el presente documento 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 el 20 por ciento en peso, preferentemente menos de aproximadamente el 15 por ciento en peso, más preferentemente menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso, más preferentemente menos de aproximadamente el 7 por ciento en peso, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, y lo más preferentemente menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso del compuesto.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" se refiere a una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros 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 diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, preferentemente más de aproximadamente el 85 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 15 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de aproximadamente el 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se usa en el presente documento 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 en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "mezcla racémica" se refiere a una mezcla equimolar de un par de enantiómeros.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, fracciones ácidas o básicas de talidomida. Las fracciones básicas son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden utilizar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, *p*-toluensulfónico, bencenosulfónico o ácidos pamoicos (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico. Los compuestos que incluyen una fracción amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Las fracciones químicas que son de

naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o hierro.

- 5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.
- 10 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "tautómeros" se refiere a los isómeros constitutivos de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo que son fácilmente interconvertibles. Un compuesto puede existir como un solo tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en el compuesto que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima; o el llamado tautomerismo de valencia en el compuesto que contiene una fracción aromática. De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "clatrato" se refiere a un compuesto de inclusión en el que un compuesto está en una jaula formada por una molécula huésped o por una red de moléculas huésped.

- 20 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de talidomida que incluyen fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizable. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de talidomida que incluyen fracciones de -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO o -ONO<sub>2</sub>.

- 30 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere en la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, como la captación, la duración de la acción o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, polietilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas poliéteres.

- 40 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "éster biohidrolizable" significa un éster de un compuesto que: 1) no interfiere en la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, como la captación, la duración de la acción o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilo alquilacilamino y ésteres de colina.

- 45 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que: 1) no interfiere en la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, como la captación, la duración de la acción o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferior, amidas de  $\alpha$ -aminoácidos, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo.

- 55 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un paciente sufre la enfermedad o trastorno específico, lo que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

- 60 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de los mismos. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer una enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

- 65 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "controlar", "que controla" y "control" abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y / o el alargamiento del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y / o la 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 en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa la dosis, cantidad o porcentaje en peso que son reconocidos por aquellos expertos habituales en la materia para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso comprendido especificados. Específicamente, el término "aproximadamente" contempla una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de la dosis, cantidad o porcentaje en peso comprendido especificados.
- 10 Como se usa en el presente documento y, a menos que se especifique lo contrario, el término "estable", cuando se utiliza en relación con una formulación o una forma de dosificación, significa que el ingrediente activo de la formulación o la forma de dosificación permanece en su forma deseada, por ejemplo, permanece solubilizado para una cantidad de tiempo especificada y no se degrada o agrega de manera significativa ni se modifica de otra manera (por ejemplo, según lo determinado, 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 período especificado. Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "procedimiento de tratamiento, control, mejora y / o prevención de enfermedades, trastornos y / o afecciones como se describen a continuación, comprende la administración de una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto A o un profármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisómero, tautómero o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de la misma también significa que una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto A o un profármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisómero, tautómero o la mezcla racémica farmacéuticamente aceptable de los mismos se puede utilizar para un procedimiento de tratamiento, control, mejora y / o prevención de enfermedades, trastornos y / o afecciones como se describe a continuación.

25

#### **4. DESCRIPCIÓN DETALLADA**

- En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación oral del compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, las composiciones y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento presentan propiedades físicas y / o farmacológicas ventajosas. Dichas propiedades incluyen, pero no se limitan a, la facilidad de ensayo, la uniformidad de contenido, las propiedades de flujo para la fabricación, la disolución y biodisponibilidad y la estabilidad. En ciertas realizaciones, las composiciones y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento tienen una vida útil de al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses o al menos aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En ciertas realizaciones, "sin refrigeración" se refiere a una temperatura de o superior a 20 °C.

- En el presente documento también se describen kits que comprenden composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento. En el presente documento también se proporcionan las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento, control y / o prevención de una enfermedad o trastorno, donde los procedimientos comprenden administrar a un paciente que lo necesite, una composición farmacéutica o una forma de dosificación proporcionada en el presente documento.

#### **4.1 Composiciones y formas de dosificación**

- En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un ser humano que comprende: una cantidad igual o superior a aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 18 o 20 mg de un ingrediente activo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable; donde el ingrediente activo es el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla racémica del mismo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,08 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg. En una realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,3 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,1 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,2 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,3 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,5 mg.

60

- Las composiciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas, tales como cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gel), comprimidos, tabletas, caramelos, pastillas, dispersiones y supositorios, cada uno de los cuales contiene 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, los comprimidos, las tabletas y las cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral preferida. Las formas

65

de dosificación oral proporcionadas en el presente documento están en forma de una cápsula.

Los comprimidos, las tabletas y las cápsulas típicamente contienen 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. Los ejemplos de tamaños estándar incluyen # 000, # 00, # 0, # 1, # 2, # 3, # 4 y # 5. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18.th ed., 1990). En algunas realizaciones, las cápsulas proporcionadas en el presente documento son de tamaño # 1 o más grande, # 2 o más grande, # 3 o más grande o # 4 o más grande.

10 También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que incluyen un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 por ciento) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para 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 a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, 15 Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y / o la humedad se observan comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones. Sin estar limitado por una teoría particular, se descubrió que el compuesto A se degrada fácilmente por hidrólisis y, por lo tanto, es fundamental que todos los ingredientes en las 20 formas de dosificación sean anhidros o tengan un contenido de agua muy bajo.

Las composiciones farmacéuticas anhidras deben prepararse y almacenarse de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de manera que puedan incluirse en kits de formularios 25 adecuados. Los ejemplos de empaque adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plástico o similares, recipientes de dosis unitarias, envases de blíster y envases de tiras.

En este sentido, también se describe en el presente documento un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo mediante la mezcla del ingrediente activo y un excipiente en 30 condiciones anhidras o de baja hidratación / humedad, donde los ingredientes están sustancialmente libres de agua. El procedimiento puede incluir además envasar la formulación sólida anhidra o no higroscópica en condiciones de baja hidratación. Al utilizar dichas condiciones, se reduce el riesgo de contacto con el agua y se puede prevenir o reducir sustancialmente la degradación del ingrediente activo.

35 En una realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o 40 mezcla racémica farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende aproximadamente 0,1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende a partir de aproximadamente 45 0,14 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende a partir de aproximadamente 0,144 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende aproximadamente 0,4 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una 50 sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende a partir de aproximadamente 0,43 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, comprende a partir de aproximadamente 0,432 por ciento en peso del peso total de la composición.

55 En una realización, el ingrediente activo y el portador, el diluyente, el aglutinante o el relleno se mezclan directamente como se describe en otra parte en el presente documento. En otra realización, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende lactosa y almidón. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

60 En una realización, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende de aproximadamente 90 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende de aproximadamente 95 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende de aproximadamente 99 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el portador, 65 diluyente, aglutinante o relleno comprende aproximadamente 99,6 por ciento en peso del peso total de la composición.

En otra realización, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende aproximadamente 99,9 por ciento en peso del peso total de la composición.

5 En una realización, las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento comprenden tanto lactosa como almidón. En una realización, la lactosa y el almidón comprenden de aproximadamente 90 a aproximadamente 99,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la lactosa y el almidón comprenden de aproximadamente 95 a aproximadamente 99,3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la lactosa y el almidón comprenden de aproximadamente 99 a aproximadamente 99,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la lactosa y el almidón comprenden aproximadamente 99,3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la lactosa y el almidón comprenden aproximadamente 99,5 por ciento en peso del peso total de la composición.

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

20 En otra realización, la forma de dosificación comprende un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,2 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,22 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende 0,225 mg de lubricante.

25 En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,4 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,37 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende 0,375 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,45 mg de lubricante.

30 En una realización, el ácido esteárico comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el ácido esteárico comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el ácido esteárico comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el ácido esteárico comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el ácido esteárico comprende de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el ácido esteárico comprende aproximadamente 0,3 por ciento en peso del peso total de la composición.

35 En algunas realizaciones, debido a que es típico obtener el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, con una pureza inferior al 100 %, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden definirse como composiciones, formulaciones o formas de dosificación que comprenden el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione la potencia de una cantidad específica del compuesto A con un 100 % de pureza.

40 Por ejemplo, en una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral unitaria que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,3 mg de potencia del compuesto A; y 2) aproximadamente 74,7 mg de un portador, diluyente, aglutinante o relleno, respectivamente. En una realización, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o relleno es de aproximadamente 75 mg.

50 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,3 mg de potencia del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 75 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 4 o más grande. En una realización, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

55 En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 75 mg, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, cuando tanto la lactosa como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 18,075 mg de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

60 En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 75 mg, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,225 mg.

65 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El



compuesto A o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, o de los mismos, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,3 mg de potencia del compuesto A; 2) aproximadamente 18,075 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,225 mg de ácido esteárico; y 4) lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 75 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la  
5 administración en una cápsula de tamaño # 4 o más grande.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral unitaria que comprende:  
1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,1 mg de potencia del compuesto A; y 2)  
10 aproximadamente 74,9 mg de un portador, diluyente, aglutinante o relleno, respectivamente, como se proporciona en el presente documento. En una realización, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o relleno es de aproximadamente 75 mg.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) el  
15 compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,1 mg de potencia del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 75 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 4 o más grande. En una realización, los excipientes comprenden un  
20 portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación oral es de aproximadamente 75 mg, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 18,75 mg de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la  
25 lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 75 mg, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,22 mg.  
30 En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,225 mg.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,1 mg de potencia del compuesto A; 2) aproximadamente 18,75 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,225 mg de ácido esteárico; y 4) lactosa  
35 anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 75 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 4 o más grande.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral unitaria que comprende:  
40 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,2 mg de potencia del compuesto A; y 2) aproximadamente 149,8 mg de un portador, diluyente, aglutinante o relleno, respectivamente, como se proporciona en el presente documento. En una realización, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o relleno es de aproximadamente 150 mg.

45 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,2 mg de potencia del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 150 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande. En una realización, los excipientes comprenden un  
50 portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 150 mg, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, la forma de dosificación  
55 comprende aproximadamente 37,5 mg de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 46,3 mg, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,4 mg.  
60 En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,2 mg de potencia del compuesto A; 2)  
65 aproximadamente 37,5 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,45 mg de ácido esteárico; y 4) lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 150 mg. En una realización, la forma de

dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral unitaria que comprende:

1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia del compuesto A; y 2) aproximadamente 124,5 mg de un portador, diluyente, aglutinante o relleno, respectivamente, como se proporciona en el presente documento. En una realización, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o relleno es de aproximadamente 125 mg.

10 En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 125 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande. En una realización, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 125 mg, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 31,25 mg de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación oral es de aproximadamente 125 mg, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,37 mg. En una realización, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,375 mg.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia del compuesto A; 2) aproximadamente 31,25 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,375 mg de ácido esteárico; y 4) lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 125 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande.

En una realización, en el presente documento se proporciona la forma de dosificación oral que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,432 por ciento en peso del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

40 En una realización en la que el porcentaje en peso total del compuesto A es 0,432 por ciento, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 25,0 por ciento en peso de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

45 En una realización en la que el porcentaje de peso total del compuesto A es de 0,432 por ciento, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en un porcentaje en peso de 0,300 por ciento.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente el 0,432 por ciento en peso del compuesto A; 2) aproximadamente el 25,0 por ciento en peso de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente el 0,300 por ciento en peso de ácido esteárico; y 4) lactosa anhidra en una cantidad que lleva el porcentaje de peso total al 100 por ciento.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,144 por ciento en peso del compuesto A; y 2) excipientes farmacéuticamente aceptables como se proporciona en el presente documento. En una realización, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

60 En una realización en la que el porcentaje en peso total del compuesto A es 0,144 por ciento, el portador, diluyente, aglutinante o relleno comprende tanto lactosa como almidón. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 25,0 por ciento en peso de almidón, y el peso restante se llena con lactosa. En una realización, la lactosa es lactosa anhidra. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

65 En una realización en la que el porcentaje de peso total del compuesto A es de 0,144 por ciento, el lubricante es ácido esteárico. En una realización, el ácido esteárico está presente en un porcentaje en peso de 0,300 por ciento.

En una realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente el 0,432 por ciento en peso del compuesto A; 2) 5 aproximadamente el 25,0 por ciento en peso de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente el 0,300 por ciento en peso de ácido esteárico; y 4) lactosa anhidra en una cantidad que lleva el porcentaje de peso total al 100 por ciento.

En otra realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, 10 presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,3 mg de potencia del compuesto A, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 18 mg, y la lactosa está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 75 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente 0,22 15 mg o aproximadamente 0,225 mg. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,3 mg de potencia del compuesto A, aproximadamente 18,075 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,225 mg de ácido esteárico; y lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 75 mg; donde 20 la forma de dosificación es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grande.

En otra realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, 25 presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,1 mg de potencia del compuesto A, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas realizaciones, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 18,75 mg, y la lactosa está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 75 mg. En 30 algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente 0,22 mg o aproximadamente 0,225 mg. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,1 mg de potencia del compuesto A, aproximadamente 18,75 mg de almidón pregelatinizado; 35 aproximadamente 0,225 mg de ácido esteárico; y lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 75 mg; donde la forma de dosificación es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 4 o más grande.

En otra realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,2 mg de potencia del compuesto A, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin 40 refrigeración. En algunas realizaciones, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 37,5 mg, y la lactosa está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 150 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente 0,4 mg o aproximadamente 0,45 mg. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona 45 aproximadamente 0,2 mg de potencia del compuesto A, aproximadamente 37,5 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,45 mg de ácido esteárico; y lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 150 mg; donde la forma de dosificación es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande. 50

En otra realización, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia del compuesto A, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin 60 refrigeración. En algunas realizaciones, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 31,25 mg, y la lactosa 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 ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente 0,37 mg o aproximadamente 0,375 mg. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma de dosificación oral que comprende: 1) El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero 65 o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia del compuesto A, aproximadamente 31,25 mg de almidón pregelatinizado;

aproximadamente 0,375 mg de ácido esteárico; y lactosa anhidra en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 125 mg; donde la forma de dosificación es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño # 3 o más grande.

5

#### 4.1.1 Segundos agentes activos

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan composiciones y formas de dosificación del compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, que pueden comprender además uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden actuar de forma sinérgica en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipos particulares, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. El compuesto A o una sal, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, también puede actuar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

15

Los segundos compuestos activos específicos que pueden estar contenidos en las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o controlar.

20 Por ejemplo, para el tratamiento, la prevención o el control de la enfermedad, trastorno o afección como se menciona en la sección 3, por ejemplo, el cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; 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; elsamitruicin; enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocil; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamincina; ormaplatino; oxisuran paclitaxel; pegaspargase; peliomincina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromincina; predimimina; clorhidrato de procarbazona; puromincina; clorhidrato de puromincina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; 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.

50

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulvene; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatiosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de betalactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafide; bistrateno A; bizelesina; breflate; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de la camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloros; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab;

65

decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquna; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastine; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobenguane; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolide; kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotide; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorrelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina manostatina A; marimastato; masoprocol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarone; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular miobacteriana; mopidamol; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorrubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrico; nitrullyn; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenone; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrixoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargase; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósida fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxi-etileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la proteína farnesil transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcotitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de enlace con somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiestatina 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; tallimustina; metioduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrázomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina etílica de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; 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 estimalamero de zinostatina.

Otros segundos agentes activos incluyen también, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de estramustina sódica (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenir o controlar se pueden encontrar en las siguientes referencias: Las patentes de Estados Unidos n.º 6.281.230 y 5.635.517; la publicación de Estados Unidos n.º 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 de Estados Unidos n.º 60/631.870.

LOS ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de la enfermedad, trastorno o afección como se menciona en la sección 3, por ejemplo, del dolor incluyen, pero no se limitan a, tratamientos terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor, como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros agentes terapéuticos encontrados por ejemplo, en la Physician's Desk Reference 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, penthonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neutrotrofico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α, pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, luteccio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de Estados Unidos n.º 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patente de Estados Unidos n.º 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, genistina 6'-O-Mal, genistina 6'-O-Ac, daidzeína, daidzina, daidzina 6'-O-Mal, daizina 6'-O-Ac, gliciteína, glicitina, glicitina 6'-O-Mal, biochanina A, formononetina (patente de los Estados Unidos n.º 6.001.368), acetomida de triamcinolona, dexametasona (patente de Estados Unidos n.º 5.770.589), talidomida, glutatión (patente de Estados Unidos n.º 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravnt, e implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α-hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de la PDE V), inhibidores de la endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores del tromboxano y otros agentes terapéuticos conocidos por reducir la presión de la arteria pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador como la prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®), amlodipine, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilato (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y / o control de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfán, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden utilizar para el tratamiento, la prevención y / o el control de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxiclороquina, proguanil, atovacuona, azitromicina, 5 suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden utilizar para el tratamiento, la prevención y / o el control de 10 los trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (terapéuticos o profilácticos) como, pero no limitados a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos que mejoran el sistema inmunológico como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosine; biológicos como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleuquinas e interferones; hormonas como, pero no limitadas 15 a, tímica; y otros agentes inmunológicos como, pero no limitados a, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF / BlyS), citoquinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- $\alpha$ ), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG sin metilar y vacunas (por ejemplo, vacunas virales y peptídicas tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de 20 los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de la dopamina, tal como, pero no limitado a, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -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 y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no 25 limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapone y entacapone; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no limitado a, salicilato 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 30 sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, 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, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, 35 oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetilleuquina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, 40 benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de 45 lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiacepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesiones / daños en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, como, pero no limitado a, metilprednisolona, dexametasona y 50 betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina RHo-D, micofenilato mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, 55 meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un 60 agente diurético como, pero no limitado a, manitol, furosemida, glicerol y urea.

Los ejemplos de un segundo agente activo que se puede utilizar para el tratamiento, la prevención y / o el control del 65 sueño disfuncional y los 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 bloqueador del canal

de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en terapia del sueño. Los ejemplos ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxycontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, 5 mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapone, entacapone, salicilato 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, demecario, 10 naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, 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, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, 15 oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromacina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetilleuquina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, 20 cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, la prevención y / o el control de 25 la hemoglobinopatía y los trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, las interleuquinas, como la IL-2 (incluida la IL-II recombinante ("rIL2") y la IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados del butirato; óxido nitroso; hidroxiurea; HEMOXIN™ NIPRISAN™; véase la patente de Estados Unidos n.º 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos, tales como el clotrimazol y derivados de 30 triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre o de un sustituto de sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

#### **4.2. Proceso para hacer formas de dosificación**

35 Las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos farmacéuticos, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (por ejemplo, mezcla directa) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, conformar el producto en la presentación deseada (por ejemplo, 40 compactación como compactación con rodillo). Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

Una forma de dosificación proporcionada en el presente documento puede prepararse mediante compresión o moldeo, 45 opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada del agente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente como anteriormente y / o un agente superficial activo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento se puede hacer utilizando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio o gelatina. 50

Los ingredientes activos y los excipientes se mezclan y cargan directamente, por ejemplo, se comprimen directamente, en comprimidos. Una forma de dosificación de mezcla directa puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compacta (por ejemplo, compacta con rodillo) en ciertos casos, ya que la mezcla directa puede reducir o eliminar los efectos dañinos para la salud que pueden causar las partículas en suspensión de ingredientes durante la fabricación 55 mediante el proceso de compactación. La forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento es en forma de una cápsula.

Las formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos casos porque requieren solo una etapa de mezcla, la de los activos y excipientes, antes de procesarse en la forma de dosificación final, por ejemplo, comprimido 60 o cápsula. Esto puede reducir al mínimo la producción de partículas o polvo en suspensión, mientras que los procesos de compactación con rodillo pueden ser propensos a producir polvo. En el proceso de compactación con rodillo, el material compactado a menudo se muele en partículas más pequeñas para su posterior procesamiento. La operación de molienda puede producir cantidades significativas de partículas en suspensión, ya que el propósito de esta etapa en la fabricación es reducir el tamaño de las partículas de los materiales. El material molido se mezcla luego con otros 65 ingredientes antes de fabricar 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 el índice de solubilización del ingrediente activo. El aumento en el índice de solubilización a menudo es necesario para que el ingrediente activo sea absorbido de manera efectiva en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para que los polvos finos se mezclen directamente y se carguen en cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferentemente ciertas características que hagan que los ingredientes sean adecuados para el proceso de mezcla directa. Los ejemplos de dichas características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En el presente documento se describe el uso de, y las composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características, que hacen que la mezcla resultante sea adecuada para el proceso de mezcla directa, por ejemplo, buenas características de flujo.

10

#### 4.2.1. Cribado

El proceso para hacer las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferentemente el cribado del (de los) ingrediente(s) activo(s) y el (los) excipiente(s). El ingrediente activo se pasa a través de una pantalla que tiene aberturas de aproximadamente 200 micrones a aproximadamente 750 micrones. El ingrediente activo se pasa a través de una pantalla con aberturas de aproximadamente 200 micrones a aproximadamente 400 micrones. El ingrediente activo se pasa a través de una pantalla que tiene aberturas de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micrones. Dependiendo del (de los) excipiente(s) utilizado(s), las aberturas de la pantalla varían. Por ejemplo, los desintegrantes y los aglutinantes se pasan a través de aberturas de aproximadamente 430 micrones a aproximadamente 750 micrones, de aproximadamente 600 micrones a aproximadamente 720 micrones o aproximadamente 710 micrones. Los lubricantes se pasan típicamente a través de aberturas más pequeñas, por ejemplo, una pantalla de aproximadamente 150 micrones a aproximadamente 250 micrones. El lubricante pasa a través de una abertura de la pantalla de aproximadamente 210 micrones.

#### 25 4.2.2. Premezclado

Después del cribado de los ingredientes, el (los) excipiente(s) y el (los) ingrediente(s) activo(s) se mezclan en un mezclador de difusión. El tiempo de mezcla 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, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. El tiempo de mezcla es de aproximadamente 15 minutos.

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

35

#### 4.2.3. Compactación con rodillo

La premezcla puede pasarse opcionalmente a través de un compactador de rodillos con un molino de martillo conectado a la descarga del compactador.

40

#### 4.2.4. Mezcla final

Cuando se utiliza un lubricante, por ejemplo, ácido esteárico, el lubricante se mezcla con la premezcla al final del proceso para completar la composición farmacéutica. Esta mezcla adicional es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 5 minutos.

45

#### 4.2.5. Encapsulación

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

50

### 4.3. Kits

También se describen los paquetes o kits farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas de dosificación proporcionadas en el presente documento. Un ejemplo de un kit comprende un aviso en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, y el aviso refleja la aprobación por el organismo de la fabricación, el uso o la venta para administración en seres humanos.

60

### 4.4 Formas de dosificación oral para su uso en Procedimientos de tratamiento, prevención y control

En el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y / o control de enfermedades, trastornos y / o afecciones asociados con enfermedades inflamatorias o relacionadas con el sistema inmunológico, donde el procedimiento comprende administrar la forma de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas

65

racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo a un paciente que lo necesite. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona de entre lupus, esclerodermia, síndrome de Sjögren, vasculitis inducida por ANCA, síndrome antifosfolípido y miastenia grave. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es lupus o esclerodermia.

- 5 La sensibilidad del compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo se puede estudiar en varios ensayos *in vivo* e *in vitro*, incluidos los modelos animales conocidos por los expertos en la materia para las enfermedades inflamatorias y relacionadas con el sistema inmunológico que incluyen, pero no se limitan al modelo de ratón MRL / MpJ-Faslpr / J de lupus eritematoso sistémico, el modelo de ratón NZBWF1 / J de lupus eritematoso sistémico, el modelo de fibrosis cutánea inducida por bleomicina y el modelo de ratón de piel tensa murina-1 (Tsk-1).

#### 4.4.1 Tratamiento de la esclerodermia

- 15 En el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y / o control de la esclerodermia o un síntoma de la misma, donde el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente que tiene esclerodermia.

- 20 En ciertas realizaciones, en el presente documento, se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos de prevención de la esclerodermia o un síntoma de la misma, donde el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente con riesgo de tener esclerodermia.

En ciertas realizaciones, la esclerodermia es esclerodermia localizada, sistémica, limitada o difusa.

- 30 En ciertas realizaciones, la esclerodermia sistémica comprende el síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, disfunción esofágica o dismotilidad, esclerodactilia, telangiectasia). La esclerodermia también se conoce como esclerosis sistémica o esclerosis sistémica progresiva. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan procedimientos para tratar o prevenir la enfermedad o el síndrome de Raynaud. En ciertas realizaciones, la esclerosis sistémica comprende enfermedad pulmonar por esclerodermia, crisis renal por esclerodermia, manifestaciones cardíacas, debilidad muscular (incluida la fatiga o CREST limitado), dismotilidad y espasmo gastrointestinal y anomalías en el sistema nervioso central, periférico y autónomo (incluido el síndrome del túnel carpiano acompañado de neuralgia del trigémino). También incluye la discapacidad general, incluida la depresión, y el impacto en la calidad de vida.

- 40 En particular, la esclerodermia limitada se limita a las manos, la cara, el cuello o combinaciones de los mismos.

Además, la esclerodermia difusa comprende el estiramiento de la piel y también se produce por encima de las muñecas (o los codos). La esclerosis sistémica difusa puede ser una esclerodermia sinusoidal, que comprende fibrosis de órganos internos, pero sin estiramiento de la piel; o esclerosis sistémica progresiva familiar.

- 45 En una realización, la esclerodermia no está asociada con el desgaste, tal como el desgaste relacionado con la enfermedad.

- 50 En una realización, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para la reducción, inhibición o prevención de uno o más de los siguientes síntomas de esclerodermia: (i) endurecimiento, engrosamiento y estiramiento gradual de la piel (por ejemplo, en extremidades, como las manos, la cara y los pies); (ii) decoloración de la piel; (iii) entumecimiento de las extremidades; (iv) piel brillante; (v) pequeños bultos blancos debajo de la superficie de la piel que erupcionan en un líquido blanco calcáreo; (vi) disfunción esofágica de Raynaud (dolor, entumecimiento y / o cambios de color en las manos causados por el espasmo de los vasos sanguíneos al exponerse al frío o al estrés emocional); (vii) telangiectasia (manchas rojas en, por ejemplo, manos, palmas, antebrazos, cara y labios); (viii) dolor y / o rigidez de las articulaciones; (ix) hinchazón de las manos y pies; (x) picazón de la piel; (xi) rigidez y curvatura de los dedos; (xii) úlceras (llagas) en el exterior de ciertas articulaciones, como nudillos y codos; (xiii) problemas digestivos, como acidez estomacal, dificultad para tragar, diarrea, intestino irritable y estreñimiento; (xiv) fatiga y debilidad; (xv) dificultad para respirar; (xvi) artritis; (xvii) pérdida de cabello; (xviii) problemas de órganos internos; (xix) úlceras digitales; o (xx) autoamputación digital, que comprende administrar una cantidad efectiva de compuesto A a un paciente que lo necesite.

- 65 Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo mejora la respuesta inmune Th1 y suprime la respuesta inmune Th2, lo que puede resultar en efectos antifibróticos en la piel.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar o reducir el grosor de la piel de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, el grosor de la piel se reduce en aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 % o más. En una realización, el grosor de la piel se reduce en aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 % o aproximadamente un 40 %. En una realización, el grosor de la piel se reduce en aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 % o más.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para lograr uno o más criterios de valoración clínicos asociados con la esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente que lo necesite.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para aumentar la supervivencia global, el índice de respuesta objetiva, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia sin progresión y / o el fracaso del tiempo de tratamiento de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para disminuir la mortalidad, la mortalidad respiratoria y / o la hospitalización respiratoria de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar la puntuación de la piel de Rodnan modificada de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, la mejora en la puntuación de la piel de Rodnan modificada es de 5, 10, 15 o 20 puntos o más.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar o reducir la induración de la piel de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar el índice de calidad de vida dermatológica de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar la función pulmonar de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar la capacidad de difusión de monóxido de carbono de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, la capacidad de difusión de monóxido de carbono de un paciente se mejora mediante una mejora en la capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono ( $D_{LCO}$ ) de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 % aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 % o más.

En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar el índice de disnea de Mahler de un paciente que tiene

esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, la mejora en el índice de disnea de Mahler es de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 puntos o más.

- 5 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar la puntuación del cuestionario respiratorio de Saint George de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, la mejora en la puntuación del cuestionario respiratorio de Saint George es de 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 puntos o más.

- 15 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para mejorar la puntuación del tracto gastrointestinal del consorcio del ensayo clínico de esclerodermia de UCLA de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. La determinación de la puntuación del tracto gastrointestinal del consorcio del ensayo clínico de esclerodermia de UCLA de un paciente se describe, por ejemplo, por Khanna, D. y col., *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61: 1257-1263.

- 20 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar o prevenir la úlcera digital de un paciente o población de pacientes con esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

- 25 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos que mejoran la dilatación mediada por flujo de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

- 30 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos que mejoran o aumentan la distancia caminada en seis minutos de un paciente que tiene esclerodermia, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente. En una realización, la mejora en la distancia caminada en seis minutos es de aproximadamente 200 metros, aproximadamente 250 metros, aproximadamente 300 metros, aproximadamente 350 metros, aproximadamente 400 metros o más.

#### 40 **4.4.2 Tratamiento del lupus eritematoso**

- En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para tratar, prevenir y / o controlar el lupus eritematoso o un síntoma del mismo, donde el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente que tiene lupus eritematoso.

- 50 En una realización, en el presente documento, se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos de prevención del lupus eritematoso o un síntoma del mismo, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de la misma a un paciente con riesgo de tener lupus eritematoso.

- 55 En ciertas realizaciones, en el presente documento, se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar el lupus eritematoso sistémico (LES), el lupus eritematoso cutáneo (LEC) o el lupus inducido por fármacos.

- La frase "lupus eritematoso sistémico" se usa indistintamente en el presente documento con LES y lupus y se refiere a todas las manifestaciones de la enfermedad como se conoce en la técnica (incluidas las remisiones y los brotes).  
60 En el LES, la hiperactividad anormal de los linfocitos B y la producción masiva anormal de autoanticuerpos gamma (IgG) de inmunoglobulina desempeñan un papel clave. Este proceso patológico trae como resultado la captura y la destrucción de células recubiertas con Ig, la fijación y la escisión de las proteínas del complemento y la liberación de quimiotaxinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructivas en los tejidos (Hahn BH. *Systemic Lupus Erythematosus*. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, editors. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th edition). New York (US): McGraw-Hill; 2005. págs.1960-1967).  
65

Los síntomas del LES varían de persona a persona y pueden aparecer y desaparecer. En la mayoría de los pacientes, los síntomas incluyen dolor e hinchazón de las articulaciones. Las articulaciones frecuentemente afectadas son los dedos, las manos, las muñecas y las rodillas. Algunos pacientes desarrollan artritis. Otros síntomas comunes incluyen: dolor en el pecho al respirar profundamente, fatiga, fiebre sin otra causa, molestia generalizada, malestar o sensación

- 5 de malestar (indisposición), pérdida de cabello, llagas en la boca, ganglios linfáticos inflamados, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea: una erupción "mariposa" sobre las mejillas y el puente de la nariz afecta a aproximadamente la mitad de las personas con LES; en algunos pacientes, la erupción empeora con la luz solar y la erupción también puede estar muy extendida.
- 10 Otros síntomas dependen de la parte del cuerpo afectada y pueden incluir los siguientes:  
 Cerebro y sistema nervioso: dolores de cabeza, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad,  
 Tracto digestivo: dolor abdominal, náuseas y vómitos,  
 Corazón: ritmos cardíacos anormales (arritmias),
- 15 Pulmón: tos con sangre y dificultad para respirar, y  
 Piel: color de piel con parches, dedos que cambian de color cuando hace frío (fenómeno de Raynaud).

Algunos pacientes solo tienen síntomas en la piel. Esto se llama lupus discoide.

- 20 En una realización, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar el LES moderado, grave o muy grave. El término "LES grave", como se usa en el presente documento, se refiere a una condición de LES en la que el paciente tiene uno o más síntomas graves o potencialmente mortales (como anemia hemolítica, compromiso extenso de corazón o pulmón, enfermedad renal o compromiso del sistema nervioso central).

- 25 En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para lograr uno o más criterios de valoración clínicos asociados con LES, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente
- 30 que lo necesite.

- En el presente documento se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para aumentar la supervivencia global, el índice de respuesta objetiva, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia sin progresión y / o el fracaso del tiempo de tratamiento de un paciente
- 35 que tiene LES, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas al paciente.

- En cierta realización, el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo actúa como un inhibidor de la diferenciación de células B CD19+ de memoria humana primaria en relación con la fase de plasmablastos. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo bloquea las células en una fase prematura, lo que reduce el número de plasmablastos que son capaces de producir altos niveles de inmunoglobulina. Una consecuencia funcional de este efecto es la reducción de la producción
- 40 de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) en estos cultivos de diferenciación.
- 45

- En ciertas realizaciones, el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo inhibe la capacidad de las células B CD19+ de memoria humana primaria para diferenciarse de la fase de plasmablastos. En ciertas realizaciones, el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo no tiene un efecto significativo sobre las células plasmáticas CD138+ maduras en cultivos a corto plazo. En ciertas realizaciones, el compuesto A o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo inhibe los factores de diferenciación de las células B, incluido el factor regulador de interferón 4 (IRF4), la proteína de maduración inducida por linfocitos (BLIMP), la proteína 1 X-box (XBP-1) y el linfoma de células B 6 (Bcl6).
- 50
- 55

#### **4.4.3 Tratamiento de otras enfermedades o trastornos relacionados con el sistema inmunológico**

- En el presente documento, se proporcionan además formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, controlar o prevenir otras enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema inmunológico mediante las formas de dosificación oral, o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas. En ciertas realizaciones, por ejemplo, se proporciona en el presente documento una forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno, donde la enfermedad o trastorno es causado por, o está asociado con, una respuesta del sistema inmunológico inapropiada o no deseada,
- 60
- 65 por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse de manera beneficiosa mediante inmunosupresión, donde el procedimiento comprende administrar al individuo la forma de dosificación oral o una sal,

hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de la misma. En ciertas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar a un individuo que tiene una enfermedad o trastorno, donde la enfermedad o trastorno es causado por, o está asociado con, una respuesta del sistema inmunológico inapropiada o no deseada, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse de manera beneficiosa mediante inmunosupresión, donde el procedimiento comprende administrar al individuo (S)-3-[4-(4-morflin-4-ilmetilbenciloxi)-1-oxo-1,3-dihidro-isoindo-2-il]piperidina-2,6-diona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En diversas realizaciones específicas, dicha enfermedad relacionada con el sistema inmunológico es una o más de las seleccionadas de entre síndrome de Sjogren, vasculitis inducida por ANCA, síndrome antifosfolípido, miastenia grave, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome antifosfolípido (primario o secundario), asma, gastritis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad linfoproliferativa autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide buloso, cardiomiopatía, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, penfigoide cicatricial (por ejemplo, penfigoide de membrana mucosa), enfermedad de la aglutinina fría, enfermedad de Degos, dermatitis hepatoforme, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto (enfermedad de Hashimoto; tiroiditis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, artritis juvenil, liquen plano, enfermedad de Ménière, enfermedad de tejido conectivo mixto, morfea, narcolepsia, neuromiotonía, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos (PANDA), pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Raynaud (fenómeno de Raynaud), síndrome de Reiter, policondritis recidivante, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida (síndrome de Moersch-Woltmann), arteritis de Takayasu, arteritis temporal (arteritis de células gigantes), uveítis, vasculitis (por ejemplo, vasculitis no asociada con lupus eritematoso), vitiligo y / o granulomatosis de Wegener.

En ciertas realizaciones, dicha enfermedad relacionada con el sistema inmunológico es asma, enfermedad de Behcet, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y / o fibrosis pulmonar idiopática.

#### 30 **4.4.4 Tratamiento para pacientes con insuficiencia renal**

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar una enfermedad proporcionada en el presente documento en pacientes con deficiencia renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan procedimientos para proporcionar ajustes de dosis apropiados para pacientes con insuficiencia renal debido a, pero no limitado a, enfermedades, envejecimiento u otros factores del paciente.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar una enfermedad proporcionada en el presente documento o un síntoma de la misma, en pacientes con insuficiencia renal, donde el procedimiento comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento al paciente con insuficiencia renal.

En una realización, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para prevenir una recaída en pacientes con insuficiencia renal, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento a un paciente con insuficiencia renal en riesgo de tener una recaída.

En todas las realizaciones proporcionadas en el presente documento, cuando se trata a un paciente con insuficiencia renal, existe la necesidad de administrar al paciente con insuficiencia renal una dosis del compuesto inferior a la dosis administrada a un paciente normal (por ejemplo, un paciente sin insuficiencia renal) debido a la disminución de la capacidad del paciente con insuficiencia renal para eliminar la pomalidomida o sus metabolitos. Por lo tanto, en una realización, en el presente documento se proporciona la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar a un paciente con insuficiencia renal con una dosis de un compuesto proporcionado en el presente documento inferior a la dosis administrada a un paciente normal.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1.000 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg por día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg por día. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1.000 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500

mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por día. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 5 0,01 a aproximadamente 50 mg por día. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg por día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg por día.

#### 10 4.4.5 Tratamiento para pacientes con cáncer

En el presente documento, se proporciona también la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar y prevenir el cáncer, donde el procedimiento comprende administrar a un paciente la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento o un enantiómero o 15 una mezcla de enantiómeros de la misma o una sal, hidrato, cocristal o polimorfo farmacéuticamente aceptables de la misma.

En otra realización, en el presente documento, se proporciona la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para controlar el cáncer, donde el procedimiento comprende 20 administrar a un paciente la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma o una sal, hidrato, cocristal o polimorfo farmacéuticamente aceptables de la misma. En el presente documento se proporcionan las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar o controlar linfomas, en particular el linfoma no Hodgkin. En algunas realizaciones, en el presente documento, se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el 25 presente documento para su uso en procedimientos para el tratamiento o control del linfoma no Hodgkin (NHL), que incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), mediante factores de pronóstico.

En el presente documento también se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar a pacientes que han sido tratados previamente por cáncer pero 30 que no responden a terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. La invención también abarca las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar a pacientes independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. La invención abarca además las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar a pacientes que han sido 35 sometidos a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o trastorno en cuestión, así como a aquellos que no han sido sometidos a dicha cirugía. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no farmacológica que pueden utilizarse de manera eficaz para tratar a 40 un paciente individual con cáncer.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre. El término "cáncer" se refiere a la enfermedad de los tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos, incluidos, pero no limitados a, cánceres de vejiga, hueso, sangre, cerebro, mama, cuello uterino, tórax, colon, 45 endometrio, esófago, ojo, cabeza, riñón, hígado, ganglios linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero. Los cánceres específicos incluyen, pero no se limitan a, neoplasia avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis encefálica múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular 50 metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda carotípica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomas, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer 55 de próstata hormonorrefractario, sarcoma de tejidos blandos resecado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV no dependiente de andrógenos, cáncer de próstata con insensibilidad hormonal, cáncer de 60 próstata con insensibilidad quimioterapéutica, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma medular tiroideo y leiomioma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor transmitido por la sangre. En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por la sangre es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor transmitido por la sangre es resistente a los fármacos. 65 En ciertas realizaciones, el cáncer es mieloma o linfoma.

En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es resistente a los fármacos. En ciertas realizaciones, el tumor sólido es un carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma.

5 En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar la enfermedad en pacientes con fallo renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar el cáncer en pacientes con fallo renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de  
10 dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para proporcionar ajustes de dosis apropiados para pacientes con fallo renal debido a, pero no limitado a, enfermedades, envejecimiento u otros factores del paciente.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar y / o controlar el mieloma múltiple recidivante / refractario en pacientes con fallo renal o un síntoma del mismo, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma de dosificación oral o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de la misma a un paciente que tiene mieloma múltiple recidivante / refractario con fallo renal.  
15  
20

En una realización, en el presente documento, se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para prevenir el mieloma múltiple en recaída / refractario en pacientes con fallo renal o un síntoma del mismo, donde los procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de las mismas o una sal,  
25 hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente con riesgo de tener mieloma múltiple recidivante / refractario con fallo renal.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y / o controlar el mieloma múltiple recidivante / refractario en pacientes con fallo renal. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento para su uso en procedimientos para tratar, prevenir y /  
30 o controlar el mieloma múltiple recidivante / refractario en la administración de una cantidad eficaz de las formas de dosificación oral o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de las mismas o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables de las mismas a un paciente.  
35

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto A es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1.000 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente  
40 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg por día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg por día.  
45

En cierta realización, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto A es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1.000 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente  
50 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por día, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 mg por día o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg cada dos días.  
55

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del compuesto A es de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50,  
60 aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100 o aproximadamente 150 mg por día.

En una realización, el intervalo de dosis diaria recomendada del compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrisales o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para las  
65 afecciones descritas en el presente documento se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg por día, preferentemente administrado como una única dosis de una vez al día o en dosis



divididas a lo largo de un día. En algunas realizaciones, la dosificación varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por día. En otras realizaciones, la dosificación varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg por día. Las dosis específicas por día incluyen 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg por día.

En una realización específica, la dosificación inicial recomendada puede ser de 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg por día. En otra realización, la dosificación inicial recomendada puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg por día. La dosis se puede aumentar a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg / día. En una realización específica, el compuesto se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 25 mg / día a pacientes con NHL (por ejemplo, DLBCL). En una realización particular, el compuesto A se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 10 mg / día a pacientes con NHL (por ejemplo, DLBCL).

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 9 mg / kg / día, de 0,01 a aproximadamente 8 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg / kg / día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg / kg / día o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg / kg / día.

La dosis administrada también puede expresarse en unidades distintas de mg / kg / día. Por ejemplo, las dosis para administración parenteral pueden expresarse como mg / m<sup>2</sup> / día. Un experto en la técnica sabría fácilmente cómo convertir dosis de mg / kg / día a mg / m<sup>2</sup> / día de acuerdo a la altura o al peso de un sujeto o ambos (véase, [www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)). Por ejemplo, una dosis de 1 mg / kg / día para un humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg / m<sup>2</sup> / día.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto A administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en fase estacionaria, en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 µM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 µM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 µM o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 µM.

En otras realizaciones, la cantidad del compuesto A administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en fase estacionaria, que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nM o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 nM.

Como se usa en el presente documento, el término "concentración plasmática en fase estacionaria" es la concentración alcanzada después de un período de administración de las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento que comprenden el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocristal o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. Una vez que se alcanza el estado estacionario, hay picos y depresiones menores en la curva dependiente del tiempo de la concentración plasmática del compuesto.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración pico) del compuesto que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 µM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 25 µM, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 µM o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 µM.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración mínima) del compuesto que varía de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 µM, de aproximadamente 0,002 a aproximadamente 200 µM, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 100 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 µM, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 µM, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 20 µM o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 µM.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto administrado es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, que varía de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 ng \* hr / ml, de

aproximadamente 1.000 a aproximadamente 50.000 ng \* hr / ml, de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 25.000 ng \* hr / ml o de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 10.000 ng \* hr / ml.

En ciertas realizaciones, el paciente a tratar con uno de los procedimientos proporcionados en el presente documento no ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración de las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento que comprenden el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente a tratar con uno de los procedimientos proporcionados en el presente documento ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración del compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente a tratar con uno de los procedimientos proporcionados en el presente documento ha desarrollado resistencia al fármaco de la terapia anticancerosa.

Los procedimientos proporcionados en el presente documento abarcan el tratamiento de un paciente independientemente de su edad, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. En el presente documento se proporciona además el tratamiento de un paciente que se ha sometido a una cirugía en un intento de tratar la enfermedad o trastorno en cuestión, así como en uno que no ha sido sometido a dicha cirugía. Debido a que los sujetos con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento administrado a un sujeto en particular puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia estándar no farmacológica que pueden utilizarse de manera eficaz para tratar a un sujeto individual con cáncer.

Dependiendo de la enfermedad a tratar y la afección del sujeto, el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por vías de administración por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser formulados, solos o juntos, en unidades de dosificación adecuadas con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos apropiados farmacéuticamente aceptables para cada vía de administración.

En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral. El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía parenteral. El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía intravenosa.

Las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento que comprenden el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse como una dosis única, como cápsulas orales o en el tiempo, como, por ejemplo, dosis de bolo divididas en el tiempo. Las formas de dosificación oral se pueden administrar repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una enfermedad o regresión estable, o hasta que el paciente experimente una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la enfermedad estable para tumores sólidos generalmente significa que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no ha aumentado en un 25 % o más desde la última medición. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). La enfermedad estable o la falta de la misma se determina mediante procedimientos conocidos en la técnica, como la evaluación de los síntomas del paciente, el examen físico, la visualización del tumor en el que se ha realizado la imagen mediante rayos X, TAC, PET o IRM y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

Las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento que comprenden el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable de las mismas, se pueden administrar una vez al día (QD) o se pueden dividir en múltiples dosis diarias como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o todos los días), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, incluyendo días, semanas o meses de descanso sin fármaco). Como se usa en el presente documento, el término "diaria" pretende significar que un compuesto terapéutico, como el compuesto A, se administra una vez o más de una vez al día, por ejemplo, durante un período de tiempo. El término "continua" pretende significar que un compuesto terapéutico, como el compuesto A, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o "intermitentemente" como se usa en el presente documento pretende significar parar y comenzar tanto a intervalos regulares como irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del compuesto A es la administración durante uno a seis días por semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración de

hasta una semana) o la administración en días alternos. El término "cíclica" como se usa en el presente documento pretende significar que un compuesto terapéutico, como el compuesto A, se administra diariamente o de manera continua pero con un período de descanso.

5 En algunas realizaciones, la frecuencia de administración está en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En ciertas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una  
10 mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día. En otra realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra dos veces al día. En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un  
15 enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra tres veces al día. En otra realización adicional, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cuatro veces al día.

20 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día desde un día a seis meses, desde una semana a tres meses, desde una semana a cuatro semanas, desde una semana a tres semanas o desde una semana a dos  
25 semanas. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se  
30 administra una vez al día durante una semana. En otra realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante dos semanas. En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal  
35 o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante tres semanas. En otra realización adicional, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

#### 40 4.5.5.1 Terapia de combinación con un segundo agente activo

El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo; o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede combinarse o utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y / o prevención del cáncer descrito en el presente documento.

45 Como se usa en el presente documento, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y / o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término "en combinación" no restringe el orden en el que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y / o terapéuticos) a un paciente con una enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico tal  
50 como un compuesto proporcionado en el presente documento, un compuesto proporcionado en el presente documento, por ejemplo, el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden administrarse previamente (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas  
55 antes), simultáneamente con, o posteriormente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. La terapia triple también se contempla en el presente documento.

60 La administración del compuesto A y uno o más segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir de manera simultánea o secuencial mediante la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomposición antes de ingresar al torrente sanguíneo) y el cáncer que se  
65 está tratando.

La vía de administración de la forma de dosificación oral es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. Por lo tanto, de acuerdo con esta realización, la forma de dosificación oral se administra por vía oral, y la segunda terapia se puede administrar por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, a través de la administración local por catéter o stent, por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una realización, la forma de dosificación oral y una segunda terapia se administran mediante el mismo modo de administración, por vía oral. En otra realización, la forma de dosificación oral se administra mediante un modo de administración, mientras que el segundo agente (un agente anticanceroso) se administra mediante otro modo de administración.

10

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico utilizado, el tipo de enfermedad que se esté tratando o controlando, la gravedad y la fase de la enfermedad, y la cantidad de compuesto A proporcionada en el presente documento y cualquier agente activo adicional opcional que se administre simultáneamente al paciente. En ciertas realizaciones, el segundo agente activo es oblimersen (GENASENSE®), GM-CSF, G-CSF, SCF, EPO, taxotere, irinotecán, dacarbazina, ácido transretinoico, topotecán, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina o una combinación de los mismos.

15

20

En ciertas realizaciones, el GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO se administran por vía subcutánea durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg / m<sup>2</sup> / día, de aproximadamente 25 a aproximadamente 500 mg / m<sup>2</sup> / día, de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 mg / m<sup>2</sup> / día o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg / m<sup>2</sup> / día. En ciertas realizaciones, el GM-CSF se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 500 mcg / m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 2 horas o de aproximadamente 5 a aproximadamente 12 mcg / m<sup>2</sup> / día por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, el G-CSF puede administrarse por vía subcutánea en una cantidad de aproximadamente 1 mcg / kg / día inicialmente y puede ajustarse dependiendo del aumento del recuento total de granulocitos. La dosis de mantenimiento de G-CSF se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 300 (en pacientes más pequeños) o 480 mcg por vía subcutánea. En ciertas realizaciones, el EPO se puede administrar por vía subcutánea en una cantidad de 10.000 unidades 3 veces por semana.

25

30

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con melfalán y dexametasona a pacientes con amiloidosis. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con amiloidosis.

35

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con gemcitabina y cisplatino a pacientes con cáncer de vejiga de células transicionales localmente avanzado o metastásico.

40

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con un segundo ingrediente activo como sigue: temozolomida para pacientes pediátricos con tumores cerebrales recidivantes o progresivos o neuroblastoma recurrente; celecoxib, etopósido y ciclofosfamida para el cáncer del SNC recidivante o progresivo; temodar a pacientes con meningioma recurrente o progresivo, meningioma maligno, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, tumores cerebrales recidivantes o glioblastoma multiforme de diagnóstico reciente; irinotecán a pacientes con glioblastoma recurrente; carboplatino a pacientes pediátricos con glioma de tronco encefálico; procarbazona a pacientes pediátricos con gliomas malignos progresivos; ciclofosfamida a pacientes con tumores cerebrales malignos de mal pronóstico, glioblastoma multiforme recién diagnosticado o recurrente; Gliadel® para gliomas malignos recurrentes de alto grado; temozolomida y tamoxifeno para astrocitoma anaplásico; o topotecán para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico u oligodendroglioma anaplásico.

50

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con metotrexato, ciclofosfamida, taxano, abraxano, lapatinib, herceptina, inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos de estrógenos, antagonistas de los receptores de estrógenos y / o PLX3397 (Plexikon) a pacientes con cáncer de mama metastásico.

60

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo

65

farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con temozolomida a pacientes con tumores neuroendocrinos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo  
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con gemcitabina a pacientes con cáncer de cabeza o cuello recurrente o metastásico.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo  
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con gemcitabina a pacientes con cáncer pancreático.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con cáncer de colon en combinación con ARISA®,  
15 avastatina, taxol y / o taxotere.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con capecitabina y / o PLX4032 (Plexxikon) a pacientes con  
20 cáncer colorrectal refractario o pacientes sin éxito en la terapia de primera línea o que tienen un bajo rendimiento en el colon o adenocarcinoma rectal.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con fluorouracilo, leucovorina e irinotecán a  
25 pacientes con cáncer colorrectal Dukes C y D o a pacientes que hayan sido tratados previamente por cáncer colorrectal metastásico.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con cáncer colorrectal refractario en combinación  
30 con capecitabina, xeloda y / o CPT-11.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con capecitabina e irinotecán a pacientes con cáncer  
35 colorrectal refractario o a pacientes con carcinoma colorrectal no resecable o metastásico.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra solo o en combinación con interferón alfa o capecitabina a  
40 pacientes con carcinoma hepatocelular metastásico o no resecable; o con cisplatino y tiotepa a pacientes con cáncer hepático primario o metastásico.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con interferón alfa pegilado a los pacientes  
45 con sarcoma de Kaposi.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con fludarabina, carboplatino y / o topotecán  
50 a pacientes con leucemia mielógena aguda refractaria o recidivante o de alto riesgo.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con daunorrubicina liposomal, topotecán y / o citarabina a  
55 pacientes con leucemia mieloblástica aguda de cariotipo desfavorable.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con gemcitabina, abraxane, erlotinib , gefitinib  
60 y / o irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo  
65

farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con carboplatino e irinotecán a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

5 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con doxetaxol a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se han tratado previamente con carbo/VP 16 y radioterapia.

10 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con carboplatino y / o taxotere o en combinación con carboplatino, paclitaxel y / o radioterapia torácica a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con taxotere a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de fase IIIB o IV.

20 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con oblimersen (Genasense®) a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas.

25 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con ABT-737 (Laboratorios Abbott) y / u obatoclax (GX15-070) a pacientes con linfoma y otros cánceres de la sangre.

30 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra solo o en combinación con un segundo ingrediente activo tal como la vinblastina o fludarabina a pacientes con diversos tipos de linfoma, incluidos, pero no limitados a, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B  
35 grandes o linfoma folicular refractario de bajo grado.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con taxotere, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032  
40 (Plexxikon) y / o dacarbazina a pacientes con diversos tipos o fases de melanoma.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra solo o en combinación con vinorelbina a pacientes con  
45 mesotelioma maligno o cáncer de pulmón de células no pequeñas en fase IIIB con implantes pleurales o síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de mieloma múltiple en  
50 combinación con dexametasona, ácido zoledrónico, palmitronato, GM-CSF, biaxina, vinblastina, melfalán, busulfán, ciclofosfamida, IFN, palmidronato, prednisona, bifosfonato, celecoxib, trióxido arsénico, PEG INTRON-A, vincristina o una combinación de los mismos.

55 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en combinación con doxorubicina (Doxil®), vincristina y / o dexametasona (Decadron®).

60 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de cáncer de ovario tal como carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, cáncer de ovario refractario o cáncer de ovario recurrente, en  
65 combinación con taxol, carboplatino, doxorubicina, gemcitabina, cisplatino, xeloda, paclitaxel, dexametasona o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de cáncer de próstata, en combinación con xeloda, 5 FU/LV, gemcitabina, irinotecán más gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, GM-CSF, celecoxib, taxotere, ganciclovir, paclitaxel, adriamicina, docetaxel, estramustina, Emcyt, dendrón o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de cáncer de células renales, en combinación con capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex® o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de cáncer ginecológico, de útero o de sarcoma de tejido blando en combinación con IFN, un inhibidor de COX-2 como Celebrex® y / o sulindac.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con varios tipos o fases de tumores sólidos en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de los mismos.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con esclerodermia o vasculitis cutánea en combinación con celebrex, etopósido, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF o una combinación de los mismos.

En el presente documento también se describe un procedimiento para aumentar la dosificación de un fármaco o agente anticanceroso que se puede administrar de manera segura y eficaz a un paciente, que comprende administrar al paciente (por ejemplo, un ser humano) o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. Los pacientes que pueden beneficiarse con este procedimiento son aquellos que tienden a sufrir un efecto adverso asociado con los fármacos anticancerosos para tratar un cáncer específico de la piel, tejido subcutáneo, ganglios linfáticos, cerebro, pulmón, hígado, hueso, intestino, colon, corazón, páncreas, suprarrenal, riñón, próstata, mama, colorrectal o combinaciones de los mismos. La administración de un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, alivia o reduce los efectos adversos que son de tal gravedad que de lo contrario limitaría la cantidad de fármaco anticanceroso.

En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía oral y diariamente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 mg, antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anticanceroso a un paciente. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende un enantiómero o una mezcla de enantiómeros de la misma o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra en combinación con agentes específicos tales como heparina, aspirina, coumadin o G-CSF para evitar los efectos adversos asociados con los fármacos anticancerosos como, pero no limitado a, neutropenia o trombocitopenia.

En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con enfermedades y trastornos asociados con o se caracteriza por una angiogénesis no deseada en combinación con ingredientes activos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerosos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antibióticos y esteroides.

En otra realización, en el presente documento, la forma de dosificación oral incluida proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y / o controlar el cáncer, comprende administrar la forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con la terapia convencional (por ejemplo, antes, durante o después), que incluye, pero no se limita a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia u otra terapia no basada en fármacos actualmente utilizada para tratar, prevenir o controlar el cáncer. El uso combinado de la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento y la terapia convencional

puede proporcionar un régimen de tratamiento único que es inesperadamente eficaz en ciertos pacientes. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el compuesto A puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con terapia convencional.

- 5 Como se describe en otra parte del presente documento, en el presente documento se incluye la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para reducir, tratar y / o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional, que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia. La forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de
- 10 enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro ingrediente activo se pueden administrar a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado con la terapia convencional.

En una realización, el compuesto A se puede administrar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 a

15 aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg o de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 mg por vía oral y diariamente solo o en combinación con un segundo agente activo descrito en el presente documento (véase, por ejemplo, la sección 5.4), antes, durante o después del uso de la terapia convencional.

20 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y doxetaxol se administran a pacientes con cáncer de pulmón de células que previamente fueron tratadas con carbo/VP 16 y radioterapia

#### 25 4.5.5.2 Uso con terapia de trasplante

La forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente

30 de injerto contra huésped (GVHD). Por lo tanto, en el presente documento se incluye la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir y / o controlar el cáncer, que comprende administrar la forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo

35 junto con la terapia de trasplante.

Como saben los expertos en la técnica, el tratamiento del cáncer a menudo se basa en las fases y el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, como la transformación leucémica inevitable se desarrolla en ciertas fases del cáncer, puede ser necesario el trasplante de células madre de sangre periférica, la preparación de células madre hematopoyéticas o la médula ósea. El uso combinado del compuesto A o un enantiómero o una mezcla de

40 enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y la terapia de trasplante proporciona un sinergismo único e inesperado. En particular, el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta actividad inmunomoduladora que puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

45

El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, puede funcionar en combinación con la terapia de trasplante, reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo de trasplante y el riesgo de GVHD. En el presente documento se incluye la forma de dosificación oral que se proporciona en el presente documento para su uso en el procedimiento

50 para tratar, prevenir y / o controlar el cáncer que comprende administrar a un paciente (por ejemplo, a un ser humano) la forma de dosificación oral que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después del trasplante de sangre de cordón umbilical, sangre placentaria, células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas o médula ósea. Algunos ejemplos de células madre adecuadas para su uso en los

55 procedimientos proporcionados en el presente documento se describen en la patente de Estados Unidos n.º 7.498.171.

En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo

60 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con mieloma múltiple antes, durante o después del trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica.

En otra realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo

65 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante después del trasplante de células madre.



En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y prednisona se administran como terapia de mantenimiento a pacientes con mieloma múltiple tras el trasplante de células madre autólogas.

En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y dexametasona se administran como terapia de rescate para postrasplante de bajo riesgo a pacientes con mieloma múltiple.

En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y dexametasona se administran como terapia de mantenimiento a los pacientes con mieloma múltiple tras el trasplante de médula ósea autóloga.

En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo se administra tras la administración de una dosis alta de melfalán y el trasplante de células madre autólogas a pacientes con mieloma múltiple sensible a la quimioterapia.

En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y PEG INTRO-A se administran como terapia de mantenimiento a pacientes con mieloma múltiple tras el trasplante de células madre periféricas autólogas seleccionadas con CD34.

En otra realización más, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con quimioterapia de consolidación posterior al trasplante a pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente para evaluar la antiangiogénesis.

En otra realización adicional, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo y la dexametasona se administran como terapia de mantenimiento después de la consolidación de DCEP, tras el tratamiento con altas dosis de melfalán y el trasplante de células madre de sangre periférica a pacientes de 65 años de edad o más con mieloma múltiple.

En una realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con NHL (por ejemplo, DLBCL) antes, durante o después del trasplante de células progenitoras autólogas de sangre periférica.

En otra realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a pacientes con NHL (por ejemplo, DLBCL) después de un trasplante de células madre.

#### 4.5.5.3 Terapia cíclica

En ciertas realizaciones, los agentes profilácticos o terapéuticos proporcionados en el presente documento se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y la repetición de esta administración secuencial. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y / o mejorar la eficacia del tratamiento.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionada en el presente documento se administra diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. El procedimiento cíclico permite además aumentar la frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, en el presente documento se incluye en ciertas realizaciones la administración de la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, para más ciclos que los típicos cuando se administra solo. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo

farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra para un mayor número de ciclos que normalmente causan toxicidad limitante de la dosis en un paciente a quien no se le administra tampoco un segundo ingrediente activo.

5 En una realización, el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra, en la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento de forma diaria y continua durante tres o cuatro semanas en una dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg / d seguido de una interrupción de una o dos semanas.

10 En otra realización, la forma de dosificación oral proporcionada en el presente documento que comprende el compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo ingrediente activo se administran por vía oral, con la administración de la forma de dosificación oral que se realiza de 30 a 60 minutos antes de un segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas En ciertas realizaciones, un ciclo comprende la administración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 150 mg / día del compuesto A o un enantiómero o una mezcla de  
15 enantiómeros del mismo o una sal, hidrato, cocrystal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg / m<sup>2</sup> / día de un segundo ingrediente activo diariamente durante tres a cuatro semanas y luego una o dos semanas de descanso. En ciertas realizaciones, el número de ciclos durante los cuales se administra el tratamiento combinatorio a un paciente varía de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos o de aproximadamente cuatro a aproximadamente tres  
20 ciclos.

## 5. EJEMPLOS

25 Las realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden entenderse más completamente a través de la referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en el presente documento, pero no son limitantes en modo alguno.

### 5.1 Ejemplo 1: Cápsulas de dosificación del compuesto A

30 La Tabla 1 ilustra una formulación en lotes y una formulación de una unidad de dosis única de compuesto A resistente de 0,3 mg en una cápsula de tamaño # 4.

Tabla 1. Formulación para cápsula de 0,3 mg de compuesto A resistente

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,432 %	0,324*
Lactosa, anhidra	74,268 %	55,701
Almidón pregelatinizado	25,0 %	18,075
Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Total	100,0%	75
* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,3 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,3 mg de compuesto A con 100 % de pureza).		

35 El compuesto A se mezcló previamente con una porción de lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. La premezcla se pasó a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. El resto de la lactosa se molió a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. La premezcla se mezcló con el resto de la lactosa. Para esta mezcla, el ácido esteárico, que se pasó a través de un tamiz de malla de 0,0232 pulgadas / 30, se mezcló aún más. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño # 4.

40

La Tabla 2 ilustra una formulación en lotes y una formulación de una unidad de dosis única de compuesto A resistente de 0,1 mg en una cápsula de tamaño # 4.

Tabla 2. Formulación para cápsula de 0,1 mg de compuesto A resistente

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,144 %	0,108*
Lactosa, anhidra	74,556%	55,917
Almidón pregelatinizado	25,0 %	18,75
Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Total	100,0%	75
* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,1 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,1 mg de compuesto A con 100 % de pureza).		

45

El compuesto A se mezcló previamente con una porción de lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. La premezcla se pasó a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. El resto de la lactosa se molió a través de un tamiz de

mallas de 0,032 pulgadas / 20. La premezcla se mezcló con el resto de la lactosa. Para esta mezcla, el ácido esteárico, que se pasó a través de un tamiz de malla de 0,0232 pulgadas / 30, se mezcló aún más. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño # 4.

- 5 La Tabla 3 ilustra una formulación en lotes y una formulación de una unidad de dosis única de compuesto A resistente de 0,2 mg en una cápsula de tamaño # 3.

Tabla 3. Formulación para cápsula de 0,2 mg de compuesto A resistente

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,144%	0,216*
Lactosa, anhidra	74,556%	111,83
Almidón pregelatinizado	25,0 %	37,5
Ácido esteárico	0,300 %	0,45
Total	100,0%	150

\* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,2 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,2 mg de compuesto A con 100 % de pureza).

- 10 El compuesto A se mezcló previamente con una porción de lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. La premezcla se pasó a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. El resto de la lactosa se molió a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. La premezcla se mezcló con el resto de la lactosa. Para esta mezcla, el ácido esteárico, que se pasó a través de un tamiz de malla de 0,0232 pulgadas / 30, se mezcló aún más. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño # 3.

15

La Tabla 4 ilustra una formulación en lotes y una formulación de una unidad de dosis única de compuesto A resistente de 0,5 mg en una cápsula de tamaño # 3.

Tabla 4. Formulación para cápsula de 0,5 mg de compuesto A resistente

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,432 %	0,540*
Lactosa, anhidra	74,268 %	92,835
Almidón pregelatinizado	25,0 %	31,25
Ácido esteárico	0,300 %	0,375
Total	100,0%	125

\* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,5 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,5 mg de compuesto A con 100 % de pureza).

20

El compuesto A se mezcló previamente con una porción de lactosa anhidra y almidón pregelatinizado. La premezcla se pasó a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. El resto de la lactosa se molió a través de un tamiz de malla de 0,032 pulgadas / 20. La premezcla se mezcló con el resto de la lactosa. Para esta mezcla, el ácido esteárico, que se pasó a través de un tamiz de malla de 0,0232 pulgadas / 30, se mezcló aún más. La mezcla final se encapsuló

25 en una cápsula de tamaño # 3.

## 5.2 Ejemplo 2: Estabilidad de formulación

- 30 La estabilidad acelerada para las formulaciones de PD01-082 de 0,3 mg de resistencia (descritas anteriormente en la Tabla 1), así como otras formulaciones de 0,3 mg de resistencia descritas a continuación en las Tablas 5-7, se evaluó bajo 40 °C / 75 % de HR, y se determinaron los niveles de impurezas durante el período de tiempo inicial, 1 mes, 3 meses y 6 meses. Para la determinación del nivel de impurezas, se empleó un procedimiento de gradiente de HPLC utilizando las siguientes condiciones:

Columna:	Columna XBridge C18, 4,6 x 150 mm, tamaño de partícula de 3,5 µm		
Temperatura:	Automuestreador: Ambiente; Columna: 40 °C		
Fase móvil:	A: 20mM Acetato de amonio: Acetonitrilo (95:5, v/v)		
	B: 20mM Acetato de amonio: Acetonitrilo (10:90, v/v)		
Perfil de gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	100	0
	15	0	100
	15,5	100	0
	20	100	0
Caudal:	1,0 ml / min		
Volumen de	50 µl		

inyección:			
Detección:	UV, 240 nm		
Tiempo de ejecución:	20 minutos.		

Tabla 5. Formulación de referencia PD01-076 para cápsula de 0,3 mg de resistencia del compuesto A

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,432 %	0,324*
Lactosa, anhidra	74,268 %	55,701
Celulosa microcristalina	25,0 %	18,75
Estearato de magnesio	0,3	0,225
Total	100,0%	75

\* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,3 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,3 mg de compuesto A con 100 % de pureza).

Tabla 6. Formulación de referencia PD01-078 para cápsula de 0,3 mg de resistencia del compuesto A

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,432 %	0,324*
Lactosa, anhidra	70,268 %	52,701
Almidón pregelatinizado	25,000 %	18,75
Estearato de magnesio	0,300 %	0,225
Croscarmelosa sódica	4,0 %	3,0
Total	100,0%	75

\* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,3 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,3 mg de compuesto A con 100 % de pureza).

5

Tabla 7. Formulación de referencia PD01-080 para cápsula de 0,3 mg de resistencia del compuesto A

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg / cápsula)
Compuesto A	0,432 %	0,324*
Lactosa, anhidra	70,268 %	52,701
Celulosa microcristalina	25,000 %	18,75
Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Croscarmelosa sódica	4,0 %	3,0
Total	100,0 %	75

\* Indica la cantidad de la forma salina del compuesto A que proporciona la potencia de 0,3 mg de la base libre del compuesto A (es decir, una cantidad que proporciona 0,3 mg de compuesto A con 100 % de pureza).

Los resultados se resumen en las Tablas 8-11 a continuación. A partir de los datos mostrados en la Tabla 8, se observó que la formulación PD01-082 mostraba la menor cantidad de impurezas cuando se sometía a 40 °C / 75 % de HR. Sin embargo, las formulaciones encapsuladas con gelatina PD01-076, PD01-078 y PD01-080 mostraron un aumento de la impureza total en las mismas condiciones. Además, la Tabla 9 muestra un perfil de estabilidad similar para la formulación PD01-082 a 40 °C / 75 % de HR cuando se encapsula en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Las características de rendimiento de PD01-082 también se mantuvieron durante todo el período investigado. Sorprendentemente, si bien todas las formulaciones probadas contenían excipientes anhidros o con bajo contenido de agua, solo la formulación PD01-082 presentó un perfil de estabilidad aceptable entre todas las formulaciones probadas. Estos resultados muestran que la formulación PD01-082 proporcionada en el presente documento tiene una estabilidad adecuada para usos clínicos y de otro tipo.

De hecho, la estabilidad de PD01-082 elimina la necesidad de almacenar las cápsulas de PD01-082 en botellas revestidas con desecante, lo que permite el almacenamiento en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) estándar a un coste significativamente menor. Los datos presentados en las Tablas 10 y 11 muestran que las botellas revestidas con desecante aumentan la estabilidad de PD01-076 y PD01-078 a niveles comparables con PD01-082 en las botellas de HDPE menos costosas. Aunque las formulaciones PD01-076 y PD01-078 pueden utilizarse en botellas revestidas con desecante, la característica sorprendente de la formulación PD01-082 elimina la necesidad de utilizar botellas revestidas costosas, lo que resulta en un ahorro sustancial de costes.

Tabla 8. Cápsulas de gelatina en botellas de HDPE Impureza total a 40 °C / 75 % de HR

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t = 0	0,17	0,31	0,38	1,05
t = 1 mes	0,45	0,54	0,75	0,88
t = 2 meses	0,44	0,68	1,02	1,11

t = 3 meses	0,55	1,19	1,43	1,74
t = 6 meses	0,97	3,6	3,7	3,8

Tabla 9. Cápsulas de HPMC en botellas de HDPE Impureza total a 40 °C / 75 % de HR

	PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
t = 0	0,17	0,37	0,39	0,69
t = 1 mes	0,34	1,08	0,48	0,63
t = 2 meses	0,33	2,07	0,61	0,6
t = 3 meses	0,39	3,34	0,83	0,7
t = 6 meses	0,84	8,7	2,6	2,9

Tabla 10. Cápsulas de gelatina en botellas revestidas con desecante Impureza total a 40 °C / 75 % de HR

	PD01-076	PD01-078
t = 0	0,31	0,38
t = 1 mes	0,45	0,51
t = 2 meses	0,38	0,46
t = 3 meses	0,32	0,28
t = 6 meses	0,37	0,41

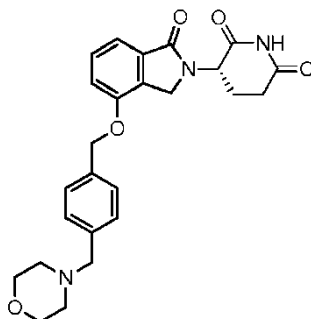
5

Tabla 11. Cápsulas de HPMC en botellas revestidas con desecante Impureza total a 40 °C / 75 % de HR

	PD01-076	PD01-078
t= 0	0,37	0,39
t = 1 mes	0,36	0,52
t = 2 meses	0,33	0,5
t = 3 meses	0,36	0,27
t = 6 meses	0,44	0,39

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral en forma de cápsula que comprende: 1) el compuesto A de la siguiente estructura:



- o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación; 2) un portador o excipiente en una cantidad de aproximadamente 90 a 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación oral, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, donde el compuesto A está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación; opcionalmente

donde el portador o excipiente está presente en una cantidad de aproximadamente 95 a aproximadamente 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación; o

donde la relación en peso de lactosa a almidón en la forma de dosificación oral es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1; en particular, la relación en peso de lactosa a almidón en la forma de dosificación oral es de aproximadamente 3:1; o

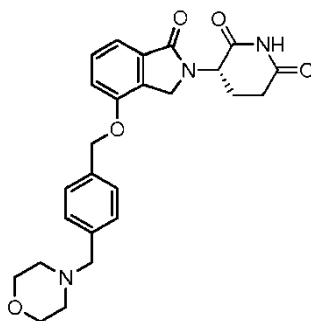
donde el almidón es almidón pregelatinizado; o

donde la lactosa es lactosa anhidra; o

donde el lubricante está presente en una cantidad de 0,01 a 1 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación; en particular

donde el lubricante está presente en una cantidad de 0,1 a 0,5 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación.

3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 75 mg y comprende: 1) el compuesto A de la siguiente estructura:



- o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione 0,3 mg de potencia del compuesto A; 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

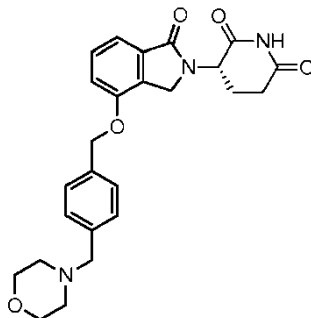
4. La forma de dosificación de la reivindicación 3, donde el almidón es almidón pregelatinizado, opcionalmente

donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 18,075 mg; o

donde el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,225 mg, o donde la lactosa es lactosa anhidra, opcionalmente donde la lactosa anhidra está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 75 mg, o

5 que tiene la forma de una cápsula de tamaño 4 o más grande.

5. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 75 mg y comprende: 1) el compuesto A de la siguiente estructura:



10

o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione 0,1 mg de potencia del compuesto A; 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

15

6. La forma de dosificación de la reivindicación 5, donde el almidón es almidón pregelatinizado, opcionalmente

donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 18,75 mg, o

20 donde el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,225 mg, o

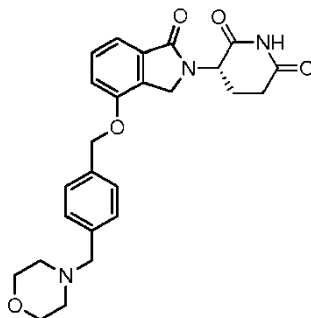
donde la lactosa es lactosa anhidra, opcionalmente

donde la lactosa anhidra está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 75 mg, o

que tiene la forma de una cápsula de tamaño 4 o más grande.

25

7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 150 mg y comprende: 1) el compuesto A de la siguiente estructura:



30

o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione 0,2 mg de potencia del compuesto A; 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

35

8. La forma de dosificación de la reivindicación 7, donde el almidón es almidón pregelatinizado, opcionalmente

donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 37,5 mg, o

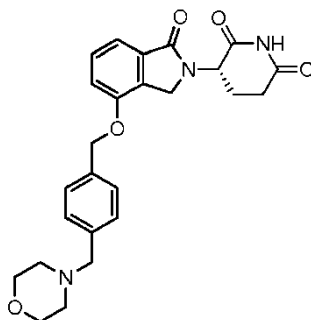
40 donde el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg, o

donde la lactosa es lactosa anhidra, opcionalmente

donde la lactosa anhidra está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 150 mg, o

que tiene la forma de una cápsula de tamaño 3 o más grande.

9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 125 mg y comprende:  
1) el compuesto A de la siguiente estructura:



5

o una sal, hidrato, estereoisómero, tautómero o mezclas racémicas farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione 0,5 mg de potencia del compuesto A; 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, donde el portador o excipiente es una mezcla de almidón y lactosa; y 3) un lubricante, donde el lubricante es ácido esteárico.

10. La forma de dosificación de la reivindicación 9, donde el almidón es almidón pregelatinizado, opcionalmente

15 donde el almidón pregelatinizado está presente en una cantidad de aproximadamente 31,25 mg, o donde el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,375 mg, o donde la lactosa es lactosa anhidra, opcionalmente  
donde la lactosa anhidra está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg, o  
20 que tiene la forma de una cápsula de tamaño 3 o más grande.

11. Una forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o controlar una enfermedad o trastorno, donde el procedimiento comprende administrar a un paciente la forma de dosificación oral, donde la enfermedad o trastorno es cáncer, lupus,  
25 esclerodermia, lupus pernicio, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, vasculitis inducida por ANCA, síndrome antifosfolípido, miastenia grave, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, síndrome antifosfolípido primario o secundario, asma, gastritis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno, enfermedad linfoproliferativa autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide bulloso,  
30 cardiomiopatía, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, penfigoide cicatricial, en particular, penfigoide de membrana mucosa, enfermedad de la aglutinina fría, enfermedad de Degos, dermatitis hepatoforme, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto (enfermedad de Hashimoto; tiroiditis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatía por IgA, artritis juvenil, liquen plano, enfermedad de  
35 Ménière, enfermedad de tejido conectivo mixto, morfea, narcolepsia, neuromiotonía, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos (PANDA), pénfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, policondritis, polimialgia reumática, agammaglobulinemia primaria, cirrosis biliar primaria, enfermedad de Raynaud (fenómeno de Raynaud), síndrome de Reiter, policondritis recidivante, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, síndrome de la persona rígida (síndrome de Moersch-Woltmann), arteritis de Takayasu, arteritis temporal (arteritis de células gigantes), uveítis,  
40 vasculitis, en particular, vasculitis no asociada con lupus eritematoso, vitiligo o granulomatosis de Wegener.

12. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad o trastorno es cáncer, y donde el cáncer es neoplasia avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis encefálica múltiple, glioblastoma multiforme,  
45 glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotípica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular de grado bajo, melanoma maligno, mesotelioma  
50 maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma papilar seroso, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata hormonorrefractario, sarcoma de tejidos blandos resecado de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos,  
55 cáncer de próstata dependiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastásico de fase IV no dependiente de



andrógenos, cáncer de próstata con insensibilidad hormonal, cáncer de próstata con insensibilidad quimioterapéutica, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma medular tiroideo o leiomioma.

13. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde la enfermedad o trastorno es cáncer, y donde el cáncer es un tumor transmitido por la sangre, opcionalmente

donde el cáncer es mieloma, leucemia o linfoma, o

donde el cáncer es un tumor sólido, opcionalmente

10 donde el cáncer es cáncer de mama, colorrectal, de ovario, próstata, pancreático o renal, o

donde el cáncer es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma, o

donde el cáncer es linfoma no Hodgkin, opcionalmente

donde el linfoma no Hodgkin es un linfoma difuso de células B grandes, en particular,

donde el linfoma difuso de células B grandes es del fenotipo de células B activadas, más particularmente

15 donde el linfoma difuso de células B grandes se caracteriza por la expresión de uno o más biomarcadores sobreexpresados en líneas celulares RIVA, U2932, TMD8 u OCI-Ly10; o

donde el cáncer es mieloma múltiple.

14. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el cáncer es recidivante o refractario.

15. La forma de dosificación oral de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde el cáncer es resistente a los fármacos.