

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 776**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 18160247 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3351240**

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

30 Prioridad:

**19.05.2009 US 179678 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TUTINO, ANTHONY y  
KELLY, MICHAEL T.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones:**

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

**ES 2 728 776 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 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

### 5 1. CAMPO

[0001] En el presente documento se proporcionan formulaciones y formas farmacéuticas de pomalidomida, es decir, 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolina-1,3-diona o CC-4047, Estas formulaciones también se proporcionan para su uso en métodos.

10

### 2. ANTECEDENTES

[0002] Las sustancias farmacológicas se administran usualmente como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que cumplen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Se pueden hacer formas de dosificación de varios tipos mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Al tener los excipientes farmacéuticos diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas de muchas maneras diferentes, por ejemplo, solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, saborizante, etc. las propiedades que comúnmente se consideran al formular una sustancia farmacéutica activa incluyen la biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración y 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.

[0003] La pomalidomida, que también se conoce como CC-4047, se denomina químicamente 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolina-1,3-diona. Pomalidomida es un compuesto inmunomodulador que inhibe, por ejemplo, inducida por la producción de LPS de monocitos TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-12, IL-6, MIP-1, MCP-1, GM-CSF, G-CSF, y COX-2. También se sabe que el compuesto coestimula la activación de las células T. La pomalidomida y el método para sintetizar el compuesto se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5,635,517,

[0004] El documento US 2007/155791 A1 se refiere a métodos para tratar el lupus cutáneo en un ser humano.

[0005] Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, la pomalidomida es útil para tratar, prevenir y/o gestionar diversos trastornos o enfermedades. Por lo tanto, existe la necesidad de formas de dosificación de pomalidomida que tengan propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

35

### 3. RESUMEN

[0006] En el presente documento se proporcionan formas farmacéuticas de dosificación de (i) pomalidomida, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, sal, solvato, hidrato o clatrato del mismo, y (ii) el manitol y el almidón. También se proporcionan en el presente documento estas formulaciones para su uso en métodos de tratamiento, manejo y/o prevención de trastornos relacionados con el TNFa. En el presente documento también se proporcionan estas formulaciones para su uso en métodos de tratamiento, manejo y/o prevención del cáncer, preferiblemente en donde el cáncer es el mieloma múltiple.

### 45 3.1. DEFINICIONES

[0007] 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 20 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente 10 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, y más preferiblemente menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso del compuesto.

[0008] Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre 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 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente 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 preferiblemente más que 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 preferiblemente 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.

65

**[0009]** 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.

5 **[0010]** Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a, las sales de restos ácidos o básicos de la talidomida. Los restos básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales 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, ácidos maleicos, fumáricos, benzoicos, ascórbicos, succínicos, acéticos, fórmicos, oxálicos, propiónicos, tartáricos, salicílicos, cítricos, glucónicos, lácticos, mandélicos, cinámicos, oleicos, tánicos, aspárticos, estáricos, estáricos, palmíticos, glicólicos, glutámicos, glucónicos, sacáricos, isonicotínicos, metanosulfónicos, etanosulfónicos, p-toluensulfónicos, bencenosulfónicos o pamoicos (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico. Los compuestos que incluyen un resto de amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los restos químicos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales son sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o sales de hierro.

10 **[0011]** 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, e incluye que además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas moleculares inter no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

15 **[0012]** También descrito y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo 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 restos 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 la talidomida que incluyen restos -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO o -ONO<sub>2</sub>.

20 **[0013]** 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 con 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, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y poliéter aminas.

25 **[0014]** 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 bien: 1) no interfiere con 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 alquil acilamino y ésteres de colina.

30 **[0015]** 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 bien: 1) no interfiere con 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 α-aminoácidos, amidas de alcoxiacilo y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo.

35 **[0016]** Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratado" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras un paciente está padeciendo la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retrasa la progresión de la enfermedad o trastorno.

40 **[0017]** Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "prevenido" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o diseminación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos "prevenir", "prevenido" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a sufrir la enfermedad o trastorno.

específico, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

[0018] Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "administrar", "administrado" y "administración" abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad especificada o trastorno en un paciente que ya ha sufrido la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha sufrido 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 cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

[0019] Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con las dosis, cantidades, o por ciento en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa la dosis, la cantidad o porcentaje en peso que los expertos en la técnica reconocen que proporcionan un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. Específicamente, el término "aproximadamente" contempla una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30%, se incluye el porcentaje, el 25%, el 20%, el 15%, el 10% o el 5% de la dosis, la cantidad o el porcentaje en peso especificados.

[0020] Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estable", cuando se usa en conexión con una formulación o una forma de dosificación, significa que el ingrediente activo de la forma de formulación o dosificación permanece solubilizada para una cantidad especificada de tiempo y no se degrada o agregue o se modifique de manera significativa (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.

#### 4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0021] En el presente documento se proporcionan formas farmacéuticas de dosificación de (i) pomalidomida, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, sal, solvato, hidrato o clatrato del mismo, y (ii) el manitol y el almidón. En algunas realizaciones, las formas de dosificación son adecuadas para la administración oral a un paciente. En otras realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en este documento exhiben propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Dichas propiedades incluyen, pero no se limitan a, facilidad de ensayo, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para la fabricación, disolución y biodisponibilidad y estabilidad. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas en este documento tienen una vida útil de al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 24 meses, o al menos aproximadamente 36 meses sin refrigeración.

[0022] También se proporcionan en este documento kits que comprenden las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria. En el presente documento también se proporcionan estas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación para uso en métodos de tratamiento, manejo y/o prevención de una enfermedad o afección, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o una forma de dosificación proporcionada en el presente documento.

##### 4.1 Composiciones y formas de dosificación

[0023] En una realización, se proporciona en el presente documento una única forma de dosificación unitaria adecuada para la administración oral a un humano, que comprende: una cantidad igual o mayor de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150 o 200 mg de un ingrediente activo; y manitol y almidón; en el que el ingrediente activo es pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato. En algunas realizaciones, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg. En una realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0,5 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 1 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 2 mg. En otra realización, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 5 mg.

[0024] Las composiciones y formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden presentarse como formas discretas de dosificación, tales como cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gel), comprimidos oblongos, comprimidos, trociscos, pastillas, dispersiones, y supositorios que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como una en 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.

[0025] Las tabletas, los comprimidos 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 n° 000, n° 00, n° 0, n° 1, n° 2, n° 3, n° 4 y n° 5, Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, páginas 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18 ed., 1990). En algunas realizaciones, las cápsulas proporcionadas aquí son de tamaño n° 1 o más grande, n° 2 o más grande, o n° 4 o más grande.

**[0026]** También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que incluyen un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (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 través del tiempo. Ver, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80, En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la humedad se encuentra comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones.

**[0027]** 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 pueden incluirse en kits de formularios adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, entre otros, láminas herméticamente selladas, plástico o similares, recipientes de dosis unitarias, envases de blíster y envases de tiras.

**[0028]** A este respecto, también se describe aquí un método de preparación de una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo a través de la mezcla del ingrediente activo y un excipiente en condiciones de humedad anhidra o de baja humedad, en donde los ingredientes están sustancialmente libres de agua. El método puede incluir además el envasado de la formulación sólida anhidra o no higroscópica en condiciones de baja humedad. Al utilizar tales condiciones, se reduce el riesgo de contacto con el agua y se puede prevenir o reducir sustancialmente la degradación del ingrediente activo.

**[0029]** También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas sin lactosa y formas de dosificación. Las composiciones y formas de dosificación que comprenden un ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria están preferiblemente libres de lactosa. Como se usa en este documento, el término "sin lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si existe, es insuficiente para aumentar sustancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria. Las composiciones sin lactosa proporcionadas en el presente documento pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran en la USP (XXI)/NF (XVI).

**[0030]** En una realización, pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptables, comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable, comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, comprende aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, comprende aproximadamente 0,8 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, comprende aproximadamente el 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, la pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, comprende aproximadamente 1,7 por ciento en peso del peso total de la composición.

**[0031]** En una realización, el ingrediente activo y el vehículo, diluyente, aglutinante, o de relleno se mezclan directamente como se describe en el presente documento en otra parte. El portador, diluyente, aglutinante o relleno comprenden manitol y almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

**[0032]** En una realización, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende de aproximadamente 70 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el vehículo, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 90 a aproximadamente 99

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

**[0033]** Las formas de dosificación proporcionadas en este documento comprenden tanto el manitol y el almidón. En una realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 70 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden aproximadamente el 98 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el manitol y el almidón comprenden aproximadamente el 99 por ciento en peso del peso total de la composición.

**[0034]** En una realización, la relación de manitol: almidón en la forma de dosificación es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,5. En una realización, la proporción de manitol: almidón en la forma de dosificación es aproximadamente 1:1,3.

**[0035]** En otra realización, la forma de dosificación comprende un lubricante. En una realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,2, 0,3, 0,5, 0,6 o 0,8 mg de lubricante. En otra realización, la forma de dosificación comprende aproximadamente 0,16, 0,32, 0,64 o 0,75 mg de lubricante. En una realización, el lubricante es estearil fumarato de sodio (PRUV).

**[0036]** En una realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende aproximadamente el 0,25 por ciento en peso del peso total de la composición.

**[0037]** En algunas realizaciones, debido a que es típico para obtener pomalidomida, o un aceptable estereoisómero, sal, solvato farmacéuticamente o clatrato del mismo, en una pureza de menos del 100%, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en este documento pueden definirse como composiciones, formulaciones o formas de dosificación que comprenden pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en una cantidad que proporciona la potencia de una cantidad específica de pomalidomida pura al 100%.

**[0038]** Por ejemplo, en una realización, se proporciona aquí una sola forma de dosificación unitaria que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, o 5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) aproximadamente 60, 120, 250, 180, 240 o 300 mg de un portador, diluyente, aglutinante o agente de relleno, respectivamente. En una realización, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o relleno es aproximadamente 62, 124, 248, 177, 236 o 295 mg, respectivamente.

**[0039]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, sal, solvato o clatrato, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 62,5 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o mayor. En una realización, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o relleno. En una realización, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o relleno y un lubricante.

**[0040]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 62,5 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, cuando tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 35 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol seco por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

**[0041]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 62,5 mg y

donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,16 mg.

5 **[0042]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,16 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol  
10 en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 62,5 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o mayor.

**[0043]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona de aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida; y 2) manitol y almidón. En una  
15 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 4 o mayor. En una realización, los excipientes comprenden además un lubricante.

**[0044]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 125 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, cuando tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende  
20 aproximadamente 70 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

**[0045]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 125 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,32 mg.

**[0046]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona de aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 70 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,32 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol  
30 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 4 o mayor.

**[0047]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; y 2) manitol y almidón. En una  
40 realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 250 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor. En una realización, los excipientes comprenden además un lubricante.

**[0048]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 250 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, cuando tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende  
45 aproximadamente 140 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

**[0049]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 250 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,64 mg.

**[0050]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 140 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,64 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol  
55 en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 250 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor.

**[0051]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de potencia de pomalidomida; y 2) manitol y almidón. En una  
65 realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 180 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor. En una realización, los

excipientes comprenden además un lubricante.

5 **[0052]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 180 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, donde tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 100 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

10 **[0053]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 180 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,45 mg.

15 **[0054]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 100,8 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,45 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 180 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor.

20 **[0055]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de potencia de pomalidomida; y 2) manitol y almidón. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 240 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor. En una realización, los excipientes comprenden además un lubricante.

30 **[0056]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 240 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, cuando tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 135 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

35 **[0057]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 240 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg.

40 **[0058]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 134,4 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,6 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 240 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o mayor.

45 **[0059]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) manitol y almidón. En una realización, el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 300 mg. En una realización, la forma de dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 1 o mayor. En una realización, los excipientes comprenden además un lubricante.

50 **[0060]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 300 mg, el vehículo, diluyente, aglutinante, o agente de carga comprende manitol y almidón. En una realización, cuando tanto el manitol como el almidón están presentes en la forma de dosificación, la forma de dosificación comprende aproximadamente 168 mg de almidón, y el peso restante se llena con almidón. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En otra realización, el almidón es almidón pregelatinizado.

55 **[0061]** En una realización en la que el peso total de la forma de dosificación es de aproximadamente 300 mg y donde está presente un lubricante, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg. En una realización, el estearil fumarato de sodio está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg.

60 **[0062]** En una realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0,75 mg de estearil fumarato de sodio; y 4) manitol secado en aerosol en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosificación a 300 mg. En una realización, la forma de

dosificación es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 1 o mayor.

5 **[0063]** En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. La forma de dosificación comprende manitol y almidón. En una realización en la que tanto el almidón como el manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 35 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 62,5 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg o aproximadamente 0,16 mg. En algunas realizaciones, en este documento se proporciona una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,16 mg de estearil fumarato de sodio; y pulverice el manitol seco en una cantidad que aumente el peso total de la forma de dosificación a 62,5 mg; en donde la forma de dosificación es estable por 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 mayor.

20 **[0064]** En otra realización, se proporciona en este documento una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, sal, solvato o clatrato, presentes en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. La forma de dosificación comprende manitol y almidón. En una realización en la que tanto el almidón como el manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 70 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,3 mg o aproximadamente 0,32 mg. En algunas realizaciones, aquí se proporciona una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 70 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,32 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que aumente el peso total de la forma de dosificación a 125 mg; en donde la forma de dosificación es estable por 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 mayor.

35 **[0065]** En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. La forma de dosificación comprende manitol y almidón. En una realización en la que tanto el almidón como el manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 140 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 250 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,6 mg o aproximadamente 0,64 mg. En algunas realizaciones, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 140 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,64 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que aumente el peso total de la forma de dosificación a 250 mg; en donde la forma de dosificación es estable por 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 2 o mayor.

40 **[0066]** En otra realización, se proporciona aquí una forma de dosificación que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de al menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. La forma de dosificación comprende manitol y almidón. En una realización en la que tanto el almidón como el manitol están presentes en la forma de dosificación, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 168 mg, y el manitol está presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 300 mg. En algunas realizaciones, la forma de dosificación comprende además estearil fumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,8 mg o aproximadamente 0,75 mg. En algunas realizaciones, aquí se proporciona una forma de dosificación que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0,75 mg de estearil fumarato de sodio; y manitol secado por pulverización en una cantidad que aumente el peso total de la forma de dosificación a 300 mg;

en donde la forma de dosificación es estable por un período de al menos 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 1 o mayor.

#### 5 4.1.1 Segundos agentes activos

[0067] En ciertas realizaciones, la presente se proporcionan composiciones y formas de dosificación de (i) pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, y (ii) el manitol y almidón, que puede comprender además uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden funcionar de forma sinérgica en el tratamiento de enfermedades o trastornos de tipos particulares, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. Pomalidomida, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, también puede actuar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y *viceversa*.

[0068] 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 que debe tratarse, prevenirse o administrarse.

[0069] Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión de cáncer, segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; hidrocloreuro de acodazol; acronina adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antimicina; asparaginasa; asperlin azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodopa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; 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; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatino; enpromato epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; 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; hidroxurea; hidrocloreuro de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisuran paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfato; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; predimimina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; taxótero tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporquina; teniteroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeótido; 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.

[0070] Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etniluracilo; abiraterona aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarálix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicidato 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; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de betalactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilsperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato 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; cloroquinaxalina 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; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano;

dexverapamilo diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; do-cosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene emitefur; epirubicina; epristerida análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fasterasterida flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; iodoxifeno idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec<sup>●</sup>), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferon; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplaquinolida; cahalalida F; lamelarin-N triacetato; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipico; compuestos lipófilos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina losoxantrona; ioxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina manostatina A; marimastato; masoprocol; maspin inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + myobacterium celular de la pared sk; mopidamol; agente contra el cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitruin oblimersen (genasense<sup>●</sup>), O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracin inductor de citoquinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; acetato de etil; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetin B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; 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 nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas del raf; raltitrexado; ramosetron inhibidores de la proteína farnesil transferasa ras; inhibidores de la ras; inhibidor de ras-GAP; retelliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitucina; romurtida roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilo; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaxida; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; Inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vaporeótido; variolin B; velaresol; veramina verdines; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatin stimalámero.

**[0071]** Sin embargo, otros segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), las estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense<sup>●</sup>), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron<sup>●</sup>), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, Arisa<sup>●</sup>, taxol, taxótero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (p. ej., PEG INTRON-A), capecitabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicin (Doxil<sup>●</sup>), paclitaxel, ganciclovir adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyc<sup>●</sup>), sulindac y etopósido.

**[0072]** En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratar, prevenirse, o gestionarse pueden encontrarse en las siguientes referencias: patentes de EE.UU. n.º. 6,281,230 y 5,635,517; las publicaciones de EE.UU. 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 EE.UU. 60/631,870.

[0073] Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, la prevención y/o el manejo del dolor incluyen, entre otros, los agentes terapéuticos convencionales que se usan para tratar o prevenir el dolor, como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos y ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de la cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros anestésicos, agentes, antagonistas de NMDA y otras terapias encontradas, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003, Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, acetato de ácido salicílico (aspirina●), celecoxib (Celebrex●), Enbrel●, ketamina, gabapentina (Neurontin●), fenitoína (Dilantin●), carbamazepina (Tegretol●), oxcarbazepina (Trileptal●), ácido valproico (Depakene●), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, penthonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular●), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress●), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor●), amitriptilina (Elavil●), imipramina (Tofranil●), doxepina (Sinequan●), clomipramina (Anafranil●), fluoxetina (Prozac●), sertralina (Zoloft●), naproxeno, nefazodona (Serzone●), serlafo●, trazodona (Desyrele●), bupropión (Wellbutrin●), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodi- azepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

[0074] Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, entre otros, un esteroide, un sensibilizador de la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, 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 ellos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitin, un esteroide angiostático, rhuFab, interferon-2 $\alpha$ , pentoxifilina, estaño etiopurpurin, motexafin, lucentis, lutetium, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1, 4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase Patente de EE.UU. N° 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patente de EE.UU. N°s 6,218,369 y 6,015,803), genisteína, genistina, genistina 6'-O-Mal, genistina 6'-O-Ac, daidzeína, daidzina, daidzina 6'-O-Mal, daidzina 6'-O-Ac, glicicina, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononetina (Patente de EE.UU. N° 6,001,368), acetamida de triamcinolona, dexametasona (Patente de EE.UU. N° 5,770,589), talidomida, glutatión (Patente de EE.UU. N° 5,632,984), factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETI-SERT (Bausch & Lomb).

[0075] Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades de la piel incluyen, entre otros, queratolíticos, retinoides,  $\alpha$ -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 colágeno, como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast, e Isologen.

[0076] Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, entre otros, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos cardíacos, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de la 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 arterial 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 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), epoprostenol (EPO, Floran●), treprostinil (Remodulin●), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer●), amlodipino, epoprostenol (Floran●), treprostinil (Remodulin<sup>d</sup>), prostaciclina, tadalafil (Cialis●), simvastatin (Zocor●), omapatrilat (Vanlev●), irbesartán (Avapro●), pravastatina (Pravachol●), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra●).

[0077] Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo 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, taxótero, irinotecán, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatino, liposomal daunorubicin, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil●), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

[0078] Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, compuestos halofantrina, primaquina, hidroxiclороquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, de antimonio pentavalente

(por ejemplo., stiboglucuronato de sodio), interfereon gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprim y sulfametoxazol.

5 **[0079]** Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos que mejoran el sistema inmunológico como, por ejemplo, levamisol e isoprinosina; biología como, por ejemplo, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, tímica; y otros agentes inmunológicos tales 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 (*p. ej.*, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados y vacunas (*p. ej.*, vacunas virales y peptídicas tumorales).

15 **[0080]** Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de 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, pramipexol dihidrocloruro, ropinorol, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergamida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de la MAO, tal como, pero no limitado a, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de la COMT, como, por ejemplo, tolcapona y entacapona; 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 ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim de diacetilo, endrofonio, piridostigmina, y demecarium; un agente antiinflamatorio, como el naproxeno sódico, el diclofenaco sódico, el diclofenaco potásico, el celecoxib, el sulindac, la oxaprozina, el diflunisal, el etodolaco, el meloxicam, el ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Rho-D Inmunoglobulina, micofenolato de mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicama, meloxicam, ampiroxiam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxi-fenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tales como, pero no limitado a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, monoetanolamina de acetilcolina, alzaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metaltal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y otros.

40 **[0081]** Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, entre otros, 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 lesión/daño en el SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero no limitado a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHO-D Inmunoglobulina, micofenilato mofetil, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metil, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacin, sulindac, ácido mefenámico, sodio de meclofenamato, tolmetin, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxiam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromarona; un análogo cAMP que incluye, pero sin limitarse 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 agente diurético tal como, pero sin limitarse a manitol, furosemida, glicerol, y urea.

60 **[0082]** Los ejemplos de un segundo agente activo que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, entre otros, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente bloqueador de los canales de sodio, un inhibidor selectivo de mediadores inflamatorios, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otro conocido o agentes convencionales utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, paraglina,

fenilácido y fenómero, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, fisostigmina salicilato, fisostigmina sulfato, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, monoxim de diacetil, endrofonio, piridostigmina, demecario, sodio de naproxeno, sodio de diclofenac, potasio de diclofenac, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, RHo-D Inmunoglobulina, mofetil micofenilato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetil-salicílico, salicilato de metil, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacin, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetin, ketorolac, diclofenac, flurbiprofeno, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinaclazazona, betametasona, betametasona y otros glucocorticoides, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipernidilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón y una mezcla de los mismos.

**[0083]** Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, entre otros, las interleucinas, como la IL-2 (incluida la IL-II recombinante ("rIL2") y viruela de canario IL-2), 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™; ver Patente de Estados Unidos N° 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos, tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

#### 4.2. Proceso para fabricar formas de dosificación

**[0084]** Las formas de dosificación proporcionadas en este documento pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (*p. ej.*, mezcla directa) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, conforman el producto en la presentación deseada (*p. ej.*, compactación como compactación de rodillo). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

**[0085]** Una forma de dosificación proporcionada en este documento puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente como anteriormente y/o un agente de superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada 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 usando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio o gelatina.

**[0086]** En algunas realizaciones, los ingredientes activos y excipientes están directamente mezclados y cargados en, por ejemplo, una cápsula, o comprimirse directamente en comprimidos. Una forma de dosificación de mezcla directa puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compacta (*p. ej.*, compactada por rodillo) en ciertos casos, ya que la mezcla directa puede reducir o eliminar los efectos dañinos para la salud que pueden ser causados por partículas de ingredientes en el aire durante la fabricación mediante proceso de compactación.

**[0087]** Formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos casos, ya que requieren sólo una etapa de mezcla, la del activo y los excipientes, antes de ser procesados en la forma de dosificación final, por ejemplo, comprimido o cápsula. Esto puede reducir al mínimo la producción de partículas o polvo en el aire, 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 el aire, ya que el propósito de este paso en la fabricación es reducir el tamaño de las partículas de los materiales. El material molido luego se mezcla con otros ingredientes antes de fabricar la forma de dosificación final.

**[0088]** Para ciertos ingredientes activos, en particular para un compuesto con una baja solubilidad, tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce a un polvo fino con el fin de ayudar a aumentar la velocidad de solubilización del ingrediente activo. El aumento en la tasa de solubilización a menudo es necesario para que el ingrediente activo sea absorbido efectivamente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para que los polvos finos se mezclen directamente y se carguen en cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferiblemente ciertas características que hagan que los ingredientes sean adecuados para el proceso de mezcla directa. Los ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una realización, por lo tanto, aquí se proporciona el uso de, y 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.

#### 4.2.1. Cribado

5 **[0089]** El proceso para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferiblemente la proyección del ingrediente activo y el (los) excipiente(s). En una realización, el ingrediente activo se pasa a través de una pantalla que tiene aberturas de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros. En otra realización, el ingrediente activo se pasa a través de una pantalla con aberturas de aproximadamente 200 micrones a aproximadamente 400 micrones. En una realización, el ingrediente activo se pasa a través de una  
10 pantalla que tiene aberturas de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micrones. Dependiendo de los excipientes utilizados, 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, un cribado de aproximadamente  
15 150 micras a aproximadamente 250 micras. En una realización, el lubricante se pasa a través de una abertura de cribado de aproximadamente 210 micrones.

#### 4.2.2. Pre-mezcla

20 **[0090]** Después de que los ingredientes se tamizan, el excipiente y el ingrediente activo se mezclan en un mezclador de difusión. En una realización, el tiempo de 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, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. En otra realización, el tiempo de mezcla es de aproximadamente 15 minutos.

25 **[0091]** Cuando se utilizan más de un excipiente, los excipientes pueden mezclarse en un mezclador de tambor 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.

#### 4.2.3. Compactación de rodillos

30 **[0092]** En una realización, la pre-mezcla puede opcionalmente ser pasada a través de un compactador de rodillo con un molino de martillo unido a la descarga del compactador.

#### 4.2.4. Mezcla final

35 **[0093]** Cuando un lubricante, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, se usa, el lubricante se mezcla con la pre-mezcla 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.

#### 4.2.5. Encapsulación

40 **[0094]** La mezcla de formulación se encapsula luego en el tamaño deseado de la cápsula de la cápsula utilizando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsula o comprimidoras rotativas.

#### 4.3. Kits

45 **[0095]** También se proporcionan paquetes farmacéuticos o kits que comprenden las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación proporcionadas en la presente memoria. Un ejemplo de un kit comprende un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o productos biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

#### 4.4. Usos en métodos de tratamiento, prevención y gestión.

50 **[0096]** En el presente documento se incluyen formulaciones descritas anteriormente de la invención para su uso en los métodos de tratamiento, prevención, y/o la gestión de las enfermedades relacionadas con TNFa. También se proporcionan las formulaciones de la invención descritas anteriormente para uso en métodos para tratar, prevenir y/o controlar el cáncer, preferiblemente mieloma múltiple.

55 **[0097]** Otros ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor, incluyendo, pero no limitado a síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesiones del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia) y otros diversos trastornos y enfermedades.  
60  
65

**[0098]** Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE.UU. 6,281,230 y 5,635,517 de Muller et al., en varias publicaciones de patentes de EE.UU. a Zeldis, incluidas las publicaciones núm. 2004/0220144A1, publicadas el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicado el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de varios tipos de cáncer); y 2004/0087546, publicado el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de las enfermedades mieloproliferativas). Ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre de 2004.

**[0099]** Ciertos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; ganglio linfático; pecho; cerviz; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y los cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar los cánceres de la sangre y la médula ósea, como el mieloma múltiple y las leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse para tratar, prevenir o tratar tumores primarios o metastásicos.

**[0100]** Otros tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, enfermedad maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metastasa de cerebro múltiple, multiformes de glioblastoma, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, mal pronóstico de tumor cerebral maligno, glioma maligno, glioma maligno recurrente, Astrocitoma anaplásico, oligodendrogloma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C y D, carcinoma colorectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, leucemia crónica linfocítica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma grande difuso de células B, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, que incluye, pero no se limita a melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligna, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis celular Langerhans, leiomioma, fibrodisplasia ossificans progresiva, cáncer de próstata refractorio de hormonas, sarcoma de tejido blando de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma ardiente, mieloma indolente, cáncer de trompa de falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata no metastático de etapa IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es metastático. En otra realización, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o radiación.

**[0101]** En una realización, las enfermedades o trastornos son diversas formas de leucemias tales como la leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo leucemias que están recaídas, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de EE.UU. N° 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

**[0102]** El término "leucemia" se refiere neoplasias malignas de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recurrente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después del tratamiento tienen un retorno de las células de leucemia en la médula ósea y una disminución de las células sanguíneas normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residual en su médula.

**[0103]** En otra realización, las enfermedades o trastornos son varios tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "LNH" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluidos los ganglios linfáticos, la médula ósea, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso pobremente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células de escisión pequeña (DSCCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que se pueden observar bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del mentón).

**[0104]** Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseados incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroideas, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseados incluyen, entre otros, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, desgaste, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por amianto, trastorno veterinario, hipercalcemia

asociada a malignidad, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de deleción con 5q.

5 **[0105]** Los ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a los descritos en la publicación de patente de EE.UU. 2005/0203142, publicado el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, entre otros, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y dolor neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor postoperatorio.

10 **[0106]** Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, entre otros, el dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, artrosis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

15 **[0107]** Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuropalgia del trigémino, neuralgia posherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor posterior al ictus central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-accidente cerebrovascular, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas dolorosas, como las inducidas por fármacos como la vincristina y la velcade.

20 **[0108]** Como se usa en el presente documento, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significa un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que no suele ser doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que suele ser solo ligeramente doloroso); dolor desproporcionado al evento incitante (por ejemplo, años de dolor intenso después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una sola distribución nerviosa periférica; y desregulación autonómica (*p. ej.*, edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos en la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

30 **[0109]** Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente de EE.UU. 2004/0091455, publicado el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófico (seco), MD exudativo (húmedo), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento de epitelio pigmento retinal (PED), y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

35 **[0110]** Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. no. 2005/0214328A1, publicado el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por crecimiento excesivo de la epidermis, acné y arrugas.

40 **[0111]** Tal como se utiliza aquí, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluyendo pero no limitado a la queratosis actínica, queratosis seborreica, keratoacantoma, queratosis folicular (Enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmaris y plantaris), queratosis pilaris y queratosis estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a la queratosis senil, la queratosis senilis, la verruga senil, la senil plana, la queratosis solar, la queratodermia o el queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: pápulas, placas, espículas o nódulos de aspecto áspero, escamoso, eritematosos en superficies expuestas (*p. ej.*, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina a las que se hace referencia como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión celular anormal, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

55 **[0112]** Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimiento de la epidermis incluyen, entre otros, cualquier afección, enfermedades o trastornos caracterizados por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, que incluyen, entre otros, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenical, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), protuberancias en los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis (PBC) confluyente y reticulada, dermatosis, picosis, cuerno cutáneo, enfermedad de cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN)

65 **[0113]** Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. No. 2005/0239842A1, publicado el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, entre

otros: hipertensión pulmonar primaria (HPP); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPh familiar; HPP esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (HAP); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, o relacionada con, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad cardíaca congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración con trastornos del sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altura, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de la coagulación, tromboemolisis crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas capilar pulmonar.

**[0114]** Los ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. n.º 2005/0100529, publicado el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas y cáncer del pulmón.

**[0115]** Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. n.º 2006/0154880, publicado el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos como, por ejemplo, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma* ssp., *Toxoplasma* ssp. y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitado a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria* ssp., *Hammondia* ssp., *Y Theileria* ssp., están también incluidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, sptosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrombolidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

**[0116]** Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud de EE.UU. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, deleciones de cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con momia, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase de IgG selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X.

**[0117]** Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. Núm. 2005/0143344, publicado el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, otros trastornos neuroinmunes como Síndrome de Tourette, delirium o alteraciones de la conciencia que ocurren durante un período corto de tiempo, y trastorno amnésico o alteraciones discretas de la memoria que se producen en ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

**[0118]** Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, entre otros, los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0122228, publicado el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, incluyen, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión del cerebro focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome de post-conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, LME completo, SCI incompleta, SCI aguda, SCI subaguda, SCI crónica, síndrome del cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome del cordón anterior, síndrome de conus medullaris, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, alteración del nivel de conciencia, dolor de cabeza, náusea, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, deterioro del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

**[0119]** Otras enfermedades o trastornos incluyen, entre otros, enfermedades virales, genéticas, alérgicas y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, VIH, hepatitis, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedades de la resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo del injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, lupus sistémico erythrematosus, ENL en lepra, lesión por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

**[0120]** Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. 2002/0054899, publicado el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, todas las formas de afecciones que involucran aterosclerosis, incluida la reestenosis después de una intervención vascular como la angioplastia, la colocación de stents, la aterectomía y el injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en el presente documento, incluidas las enfermedades cardiovasculares y renales, como la angioplastia renal, la intervención coronaria percutánea (ICP), la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), la angioplastia transluminal percutánea carotídea (PTA), injerto de bypass coronario, angioplastia con implantación de stent, intervención percutánea periférica transluminal de las arterias iliaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica con injertos artificiales impregnados. La siguiente tabla proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento, todas las cuales se contemplan en el presente documento:

Artería	Áreas del cuerpo suministradas
Axilar	Hombro y axila.
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálico	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástricas, esplénicas y hepáticas izquierdas
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas externas e internas.
Coronaria	Corazón
Profundo femoral	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástricoa	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Regiones del cuello y de la cabeza interna
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacral media	Sacro
Ovárica	Ovarios
De arco palmar	Mano
Peroneal	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Posterior tibial	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclaviana	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Cubital	Antebrazo

**[0121]** Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, entre otros, los descritos en la publicación de EE.UU. Núm. 2005/0222209A1, publicado el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de las piernas inquietas, terrores del sueño, sonambulismo, trastorno de la alimentación relacionado con el sueño, y sueño disfuncional asociado con enfermedades neurológicas o condiciones inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, entre otras, el síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor vesical, pancreatitis crónica, neuropatías (diabéticas, post-herpéticas, traumáticas o inflamatorias) y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, la bradicinesia; rigidez muscular temblor parkinsoniano marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; sistema de atrofas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; Síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la neurona motora con rasgos parkinsonianos; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de la patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de la patología amiloide; defecto cognitivo leve; Enfermedad de Alzheimer con

parkinsonismo; Enfermedad de Wilson; Enfermedad de Hallervorden-Spatz; Enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; parkinsonismo de distonía ligado al X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); traumatismo del SNC y mioclonos.

5 **[0122]** Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de EE.UU. n° 2005/0143420A1, publicado el 30 de junio de 2005, Los ejemplos específicos incluyen, entre otros, hemoglobina, anemia de células falciformes y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34 +.

10 **[0123]** Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF-α incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO 98/03502 y WO 98/54170, Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades de la resorción ósea como la artritis; hipercalcemia; Reacción de injerto contra huésped; malaria cerebral inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; carrera; choque circulatorio; Artritis Reumatoide; Enfermedad de Crohn; Infección por VIH y SIDA; Otros trastornos como la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad injerto contra huésped, desgaste, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, eritromatosis sistémica del lupus, ENL en lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas. en el SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión post-reperfusión isquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

25 **[0124]** En otras realizaciones, el uso de formulaciones, composiciones o formas de dosificación proporcionadas en el presente documento en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la Publicación de Estados Unidos N° 2007/0048327, publicada en marzo de 1, 2007, también se engloba. Estas realizaciones también se refieren a los usos de las composiciones, formulaciones o formas de dosificación proporcionadas en el presente documento en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

## 5. EJEMPLOS

35 **[0125]** Las realizaciones proporcionadas en este documento pueden entenderse más completamente por 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 de ninguna manera limitantes.

### 5.1 Ejemplo 1: Cápsula de dosificación de pomalidomida de 0,5 mg

40 **[0126]** La Tabla 1 ilustra una formulación de la mezcla y la formulación de dosificación única para una unidad de dosis de pomalidomida de 0,5 mg en una cápsula tamaño n° 4.

Tabla 1. Formulación cápsula de pomalidomida de 0,5 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1%	0,5*
Almidón 1500	56%	35
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,16
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	62,5

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

55 **[0127]** La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el remanente de manitol y almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de un tamiz de malla 60. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño n° 4.

### 5.2 Ejemplo 2: Cápsula de dosis de pomalidomida de 1 mg

65 **[0128]** La Tabla 2 ilustra una formulación discontinua y una formulación de dosis única para una unidad de

dosificación de pomalidomida única de 1 mg en una cápsula tamaño nº 4.

Tabla 2. Formulación para 1 mg de cápsula de pomalidomida

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1%	1*
Almidón 1500	56%	70
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,32
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	125

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

[0129] La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el remanente de manitol y almidón. Para esta mezcla, se mezcló aún más fumarato de sodio, que se pasó a través de un tamiz de malla 60. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño nº 4.

### **5.3 Ejemplo 3: Cápsula de dosis de 2 mg de pomalidomida**

[0130] La Tabla 3 ilustra una formulación de lote y una formulación de dosis única para una unidad de dosis única de pomalidomida de 2 mg en una cápsula de tamaño nº 2.

Tabla 3. Formulación para cápsula de pomalidomida de 2 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1%	2*
Almidón 1500	56%	140
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,64
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	250

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

[0131] La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el recordatorio de manitol y almidón. A esta mezcla, fumarato de sodio, que se pasó a través de una pantalla de malla 60, se mezcló aún más. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño nº 2.

### **5.4 Ejemplo 4: Cápsula de dosis de 3 mg de pomalidomida**

[0132] La Tabla 4 ilustra una formulación discontinua y una formulación de dosis única para una unidad de dosis de pomalidomida única de 0,5 mg en una cápsula tamaño nº 2.

Tabla 4. Formulación para cápsula de pomalidomida de 3 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1,6%	3*
Almidón 1500	56%	100,8
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,45
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	180

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

[0133] La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de

manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el remanente de manitol y almidón. A esta mezcla, se mezcló aún más fumarato de sodio, que se pasó a través de un tamiz de malla 60. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño n° 2.

### 5.5 Ejemplo 5: Cápsula de dosificación de pomalidomida de 4 mg

[0134] La Tabla 5 ilustra una formulación de la mezcla y la formulación de dosificación única para una unidad de dosificación de pomalidomida de 0,5 mg en una cápsula tamaño n° 2.

Tabla 5. Formulación para cápsula de pomalidomida de 4 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1,6%	4*
Almidón 1500	56%	134,4
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,6
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	240

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

[0135] La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el remanente de manitol y almidón. Para esta mezcla, se mezcló aún más fumarato de sodio, que se pasó a través de un tamiz de malla 60. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño n° 2.

### 5.6 Ejemplo 6: Cápsula de dosis de pomalidomida de 5 mg

[0136] La Tabla 6 ilustra una formulación en lotes y una formulación de dosis única para una unidad de dosis única de pomalidomida de 5 mg en una cápsula de tamaño n° 1.

Tabla 4. Formulación de cápsula de pomalidomida de 5 mg

Material	Porcentaje en peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~2%	5*
Almidón 1500	56%	168
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	~0,3%	0,75
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	remanente	remanente
Total	100,0%	300

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

[0137] La pomalidomida se pasó a través de una pantalla de malla 35. El manitol y el almidón se pasaron por separado a través de una pantalla de 25 mallas. La pomalidomida se mezcló previamente con una porción de manitol y almidón. La premezcla se molió a través de un tamiz de 0,039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de una pantalla de 0,039 pulgadas. La premezcla se mezcló con el remanente de manitol y almidón. Para esta mezcla, se mezcló aún más fumarato de sodio, que se pasó a través de un tamiz de malla 60. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño n° 1.

### 5.7 Ejemplo 7: Estabilidad de la formulación

[0138] La estabilidad acelerada se evaluó bajo 40°C/75% RH, y se determinaron los niveles de impurezas durante el período de tiempo inicial, 1 mes, 3 meses y 6 meses. La estabilidad a largo plazo bajo 25°C/60% RH también se evalúa durante 0-24 meses. Para la determinación del nivel de impurezas, se empleó un método de gradiente de HPLC utilizando las siguientes condiciones:

Columna: Zorbax SB-CN, 150 mm x 4,6 mm id, 5 µm de tamaño de partícula  
Temperatura: Ambiente

# ES 2 728 776 T3

Fase móvil: A: 10/90 metanol/0,1% de ácido trifluoroacético  
B: 80/20 metanol/0,1% de ácido trifluoroacético

Perfil de gradiente:

Tiempo (min)	%A	%B
0	90	10
5	90	10
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Detección: UV, 240 nm

Tiempo de ejecución: 60 minutos.

**[0139]** De los experimentos, se observó que las impurezas en la formulación proporcionada en este documento permanecieron negligentes durante el período de tiempo investigado. Las características de rendimiento de la dosis también se mantuvieron durante el período de tiempo investigado. Estos resultados muestran que las formulaciones proporcionadas aquí tienen una estabilidad adecuada para usos clínicos y otros.

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una forma de dosificación farmacéutica que comprende: (i) pomalidomida, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, sal, solvato, hidrato o clatrato de los mismos; y (ii) manitol y almidón.
- 2.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende: (i) pomalidomida, y (ii) manitol y almidón.
- 10 **3.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para administración oral a un paciente.
- 4.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de pomalidomida, o un estereoisómero, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, es de 0,5 mg a 5 mg; o  
15 la forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la cantidad de pomalidomida es de 0,5 mg a 5 mg.
- 5.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de pomalidomida, o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, sal, solvato, hidrato o clatrato de los mismos es de 1 mg a 5 mg; o  
20 la forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la cantidad de pomalidomida es de 1 mg a 5 mg.
- 6.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la cantidad de pomalidomida, o un estereoisómero, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, se selecciona del grupo  
25 que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg o 5 mg; o  
la forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la cantidad de pomalidomida se selecciona del grupo que consiste en 0,5 mg, 1 mg, 2 mg o 5 mg.
- 7.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la forma de  
30 dosificación farmacéutica está libre de lactosa.
- 8.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el manitol es manitol secado por pulverización.
- 35 **9.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el almidón es almidón pregelatinizado.
- 10.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la proporción de  
40 manitol: almidón en la forma de dosificación es de 1:1 a 1:1,5, preferiblemente de 1:1 a 1:1,3.
- 11.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, además de lubricante, preferiblemente en el lugar del lubricante es estearil fumarato de sodio (PRUV).
- 12.** La forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el manitol y el  
45 almidón comprenden de 90 a 99 por ciento en peso del peso total de la forma de dosificación farmacéutica.
- 13.** La forma de dosificación farmacéutica de cualquier reivindicación anterior, en la que la forma de dosificación farmacéutica se forma de una unidad de dosificación seleccionada del grupo que consiste en una tableta, un comprimido y una cápsula.  
50
- 14.** Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en un método para tratar, prevenir y/o gestionar trastornos relacionados con TNF- $\alpha$ .
- 55 **15.** Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, para uso en un método para tratar, prevenir y/o controlar el cáncer, preferiblemente en donde el cáncer es mieloma múltiple.

60

65