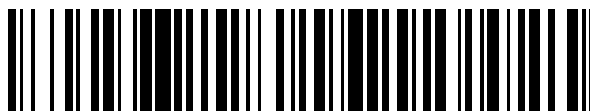


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 226**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009 E 13182721 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2695609**

54 Título: **Formulaciones orales de análogos de citidina y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**15.05.2008 US 53609 P**

**05.12.2008 US 201145 P**

**05.03.2009 US 157875 P**

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

**17.07.2020**

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)**

**86 Morris Avenue**

**Summit, NJ 07901, US**

72 Inventor/es:

**ETTER, JEFFREY B.;**

**LAI, MEI y**

**BACKSTROM, JAY T.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 774 226 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 orales de análogos de citidina y métodos de uso de los mismos

5 I.

II. CAMPO

10 En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden análogos de citidina, o sus sales, solvatos, hidratos, precursores y/o derivados de los mismos, para administración oral en sujetos. También se proporcionan métodos para hacer las formulaciones y métodos para usar las formulaciones para tratar enfermedades y trastornos que incluyen cáncer, trastornos relacionados con la proliferación celular anormal, trastornos hematológicos y trastornos inmunitarios, entre otros.

15 III. ANTECEDENTES

20 El cáncer es un importante problema de salud pública mundial; solo en los Estados Unidos, se esperaban aproximadamente 570.000 muertes relacionadas con el cáncer en 2005. Ver, por ejemplo, Jemal et al., CA Cancer J. Clin. 55 (1):10-30 (2005). Muchos tipos de cáncer han sido descritos en la literatura médica. Los ejemplos incluyen cáncer de sangre, hueso, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), colon, mama, próstata, ovario, cerebro e intestino. La incidencia del cáncer continúa aumentando a medida que la población general envejece y se desarrollan nuevas formas de cáncer. Existe una necesidad continua de terapias eficaces para tratar a sujetos con cáncer.

25 Los síndromes mielodisplásicos (MDS) se refieren a un grupo diverso de trastornos de células madre hematopoyéticas. MDS afecta a aproximadamente 40.000-50.000 personas en los EE.UU. y 75.000-85.000 sujetos en Europa. La MDS puede caracterizarse por una médula celular con morfología y maduración alteradas (dismyelopoiesis), citopenias de sangre periférica y un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, como resultado de la producción ineficaz de células sanguíneas. Véase, por ejemplo, The Merck Manual 953 (17ª ed. 1999); List et al., J. Clin. Oncol. 8:1424 (1990).

30 Los MDS se agrupan debido a la presencia de cambios displásicos en uno o más de los linajes hematopoyéticos, incluidos los cambios displásicos en las series mieloide, eritroide y megacariocítica. Estos cambios dan como resultado citopenias en uno o más de los tres linajes. Los pacientes afectados por MDS pueden desarrollar complicaciones relacionadas con anemia, neutropenia (infecciones) y/o trombocitopenia (sangrado). Desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 70% de los pacientes con MDS pueden desarrollar leucemia aguda. En las primeras etapas de la MDS, la causa principal de las citopenias es el aumento de la muerte celular programada (apoptosis). A medida que la enfermedad progresa y se convierte en leucemia, una proliferación de células leucémicas supera la médula sana. El curso de la enfermedad difiere: algunos casos se comportan como una enfermedad indolente y otros se comportan de manera agresiva con un curso clínico muy corto que se convierte en una forma aguda de leucemia. La mayoría de las personas con MDS de mayor riesgo eventualmente experimentan insuficiencia de la médula ósea. Hasta el 50% de los pacientes con MDS sucumben a complicaciones, como infección o sangrado, antes de pasar a la AML.

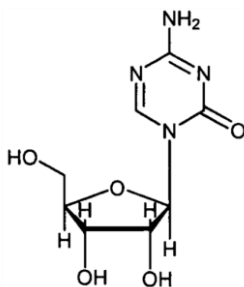
45 Los MDS primarios y secundarios se definen teniendo en cuenta la historia previa de los pacientes: Los tratamientos previos con quimioterapia, radioterapia o exposición profesional a sustancias tóxicas son factores que delimitan el MDS secundario (sMDS) del MDS primario. Citogenéticamente, una diferencia entre los dos grupos es la complejidad de los cariotipos anormales; las aberraciones de un solo cromosoma son típicas de la MDS primaria, mientras que los cambios múltiples se observan con mayor frecuencia en los trastornos secundarios. Algunos medicamentos pueden tener objetivos específicos, como la hidrourea para 17p y los inhibidores de topoisomerasas para 11q23 y 21q22. Los cambios genéticos en las células malignas de MDS resultan principalmente en la pérdida de material genético, incluidos los probables genes supresores de tumores.

50 Un grupo internacional de hematólogos, el French-American-British (FAB) Cooperative Group, clasificó el MDS en cinco subgrupos, diferenciándolos de la leucemia mieloide aguda. Véase, por ejemplo, The Merck Manual 954 (17ª ed. 1999); Bennett JM, y col., Ann. Intern. Med., 103(4): 620-5 (1985); y Besa E. C., Med. Clin. North Am. 76(3): 599-617 (1992). En todos los subtipos se encuentra un cambio displásico subyacente del trilineaje en las células de la médula ósea de los pacientes. Hay información disponible sobre la patobiología de MDS, ciertos sistemas de clasificación de MDS y métodos particulares de tratamiento y gestión de MDS. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 7.189.740 (expedida el 13 de marzo de 2007).

60 Los análogos de nucleósidos se han utilizado clínicamente para el tratamiento de infecciones víricas y cáncer. La mayoría de los análogos de nucleósidos se clasifican como antimetabolitos. Después de que ingresan a la célula, los análogos de nucleósidos se fosforilan sucesivamente a nucleósidos 5'-mono-fosfatos, di-fosfatos y tri-fosfatos.

65

5-azacitidina (designación del Centro de Servicio Nacional NSC-102816; número de registro CAS 320-67-2), también conocida como azacitidina, AZA o 4-amino-1-β-D-ribofuranosilo-1,3,5-triazina-2(1*H*)-ona, actualmente se comercializa como el medicamento VIDAZA®. 5-azacitidina es un análogo de nucleósido, más específicamente un análogo de citidina. 5-azacitidina es un antagonista de su nucleósido natural relacionado, la citidina. La 5-azacitidina y la 5-aza-2'-desoxicitidina (también conocida como decitabina, un análogo de la desoxicitidina) también son antagonistas de la desoxicitidina. Una diferencia estructural entre estos análogos de citidina y su nucleósido natural relacionado es la presencia de un nitrógeno en la posición 5 del anillo de citosina en lugar de un carbono. La 5-azacitidina se puede definir por tener la fórmula molecular C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, un peso molecular de 244.21 gramos por mol, y la siguiente estructura:



5-Azacitidina.

Otros miembros de la clase de análogos de citidina incluyen, por ejemplo: 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (Citarabina o ara-C); 5-aza-2'-desoxicitidina (Decitabina o 5-aza-CdR); pseudoisocitidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (Gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-desoxi-2'-fluorocitidina; 1-β-D-ribofuranosilo-2(1*H*)-pirimidinona (Zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (Emtriva); 2'-ciclocitidina (Ancitabina); 1-β-D-arabinofuranosilo-5-azacitosina (fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N<sup>4</sup>-pentiloxicarbonilo-5'-desoxi-5-fluorocitidina (Capecitabina); N<sup>4</sup>-octadecilo-citarabina; y citarabina de ácido eláidico.

Después de su incorporación en el ADN replicante, la 5-azacitidina o 5-aza-2'-desoxicitidina forma un complejo covalente con las metiltransferasas de ADN. Las metiltransferasas de ADN son responsables de la metilación del ADN de novo y de la reproducción de los patrones de metilación establecidos en cadenas de ADN hijas de ADN replicante. La inhibición de las metiltransferasas del ADN por la 5-azacitidina o la 5-aza-2'-desoxicitidina conduce a la hipometilación del ADN, restaurando así las funciones normales a las células hematopoyéticas inmaduras displásicas morfológicamente y las células cancerosas mediante la reexpresión de genes implicados en la regulación del ciclo celular normal, diferenciación y muerte. Los efectos citotóxicos de estos análogos de citidina causan la muerte de células que se dividen rápidamente, incluidas las células cancerosas, que ya no responden a los mecanismos normales de control del crecimiento celular. La 5-azacitidina, a diferencia de la 5-aza-2'-desoxicitidina, también se incorpora al ARN. Los efectos citotóxicos de la azacitidina pueden deberse a múltiples mecanismos, incluida la inhibición del ADN, la síntesis de ARN y proteínas, la incorporación al ARN y el ADN y la activación de las vías de daño del ADN.

La 5-azacitidina y la 5-aza-2'-desoxicitidina se han ensayado en ensayos clínicos y mostraron una actividad antitumoral significativa, como, por ejemplo, en el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (MDS), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) y linfoma no Hodgkin (LNH). Ver, por ejemplo, Aparicio et al., *Curr. Opin. Invest. Drugs* 3 (4):627-33 (2002). La 5-azacitidina se ha sometido a ensayos patrocinados por el NCI para el tratamiento de MDS y se ha ensayado para tratar todos los subtipos FAB de MDS. Ver, por ejemplo, Kornblith et al., *J. Clin. Oncol.* 20 (10):2441-2452 (2002); Silverman y otros, *J. Clin. Oncol.* 20 (10): 2429-2440 (2002). La 5-azacitidina puede alterar el curso natural de MDS al disminuir la transformación a AML a través de su actividad citotóxica y su inhibición de la ADN metiltransferasa. En un estudio de fase III, la 5-azacitidina administrada por vía subcutánea prolongó significativamente la supervivencia y el tiempo hasta la transformación de AML o la muerte en sujetos con SMD de alto riesgo. Ver, por ejemplo, P. Fenau et al., *Lancet Oncol.*, 2009, 10 (3):223-32; Silverman et al., *Blood* 106 (11):Abstract 2526 (2005).

La 5-azacitidina y otros análogos de citidina están ensayados para administración subcutánea (SC) o intravenosa (IV) para tratar diversos trastornos proliferativos. La dosificación oral de los análogos de la citidina sería más deseable y conveniente para los pacientes y los médicos, por ejemplo, al eliminar las reacciones en el lugar de la inyección que pueden ocurrir con la administración de SC y/o al permitir un mejor cumplimiento del paciente. Sin embargo, la administración oral de análogos de citidina ha resultado difícil debido a las combinaciones de inestabilidad química, inestabilidad enzimática y/o permeabilidad deficiente. Por ejemplo, los análogos de citidina se han considerado ácidos lábiles e inestables en el ambiente gástrico ácido. Los intentos previos de desarrollar formas

de dosificación oral de análogos de citidina han requerido un recubrimiento entérico del núcleo del fármaco para proteger el ingrediente farmacéutico activo (API) de lo que se entendía y aceptaba que era una hidrólisis en el estómago terapéuticamente inaceptable, de modo que el fármaco se absorba preferiblemente en regiones específicas del tracto gastrointestinal inferior, como el yeyuno en el intestino delgado. Véase, por ejemplo, Sands, et al., Publicación de Patente de EE.UU. N° 2004/0162263 (N° de sol. 10/698,983). Además, una creencia generalmente aceptada en la técnica ha sido que el agua conduce a una degradación hidrolítica perjudicial de los análogos de citidina durante la formulación, afectando posteriormente la estabilidad de la API en la forma de dosificación. Como resultado, los recubrimientos aplicados al núcleo del fármaco para el posible suministro oral de análogos de citidina se han limitado previamente a los sistemas basados en solventes orgánicos para minimizar la exposición del API al agua.

Sigue habiendo una gran necesidad de formulaciones orales y formas de dosificación de análogos de citidina, tales como, por ejemplo, 5-azacitidina, para permitir, entre otras cosas, cantidades de dosificación o períodos de dosificación más ventajosos; perfiles farmacocinéticos mejorados, perfiles farmacodinámicos o perfiles de seguridad; evaluación de los beneficios de las terapias a largo plazo o de mantenimiento; desarrollo de regímenes de tratamiento mejorados que maximizan la actividad biológica; uso de análogos de citidina para el tratamiento de nuevas enfermedades o trastornos; y/u otros beneficios ventajosos potenciales.

#### IV. RESUMEN

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer, en donde dicho método comprende administrar oralmente dicha composición farmacéutica una vez al día, y en donde dicha composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5'-azacitidina y es una composición de liberación inmediata. En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden análogos de citidina, en las que las composiciones liberan el API sustancialmente en el estómago tras la administración oral. También se proporcionan métodos para hacer las composiciones y métodos para usar las composiciones para tratar enfermedades y trastornos que incluyen cáncer, trastornos relacionados con la proliferación celular anormal y trastornos hematológicos, entre otros.

El análogo de citidina es 5-azacitidina. Otros análogos de la citidina son 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina o 5-aza-CdR), 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (Citarabina o ara-C); pseudoisocitidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (Gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-deoxi-2'-fluorocitidina; 1-β-D-ribofuranosilo-2(1*H*)-pinmidinona (Zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (Emtriva); 2'-ciclocitidina (ancitabina); 1-β-D-arabinofuranosilo-5-azacitosina (fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N<sup>4</sup>-pentiloxicarbonilo-5'-desoxi-5-fluorocitidina (Capecitabina); N<sup>4</sup>-octadecilo-citarabina; citarabina de ácido eláidico; o sus derivados o análogos relacionados.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones que son formas de dosificación unitarias individuales que comprenden un análogo de citidina. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones que no tienen recubrimiento entérico. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones que son comprimidos que comprenden un análogo de citidina. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones que son cápsulas que comprenden un análogo de citidina. Las cápsulas pueden ser, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda; Las realizaciones particulares proporcionan cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En ciertas realizaciones, las formas de dosificación unitarias individuales contienen además opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, las tabletas contienen adicionalmente uno o más excipientes. En otras realizaciones, las cápsulas contienen además opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, la composición es una tableta que efectúa una liberación inmediata de la API en la administración oral. En ciertas realizaciones, la composición es una cápsula que efectúa una liberación inmediata de la API en la administración oral. En realizaciones particulares, la tableta contiene un núcleo de fármaco que comprende un análogo de citidina, y opcionalmente contiene un recubrimiento del núcleo de fármaco, en el que el recubrimiento se aplica al núcleo de fármaco usando un disolvente acuoso, tal como, por ejemplo, agua, o disolvente no acuoso, tal como, por ejemplo, etanol.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos para hacer formulaciones de análogos de citidina destinados a la administración oral. Además, se proporcionan artículos de fabricación que contienen material de embalaje, una formulación oral de un análogo de citidina y una etiqueta que indica que la formulación es para el tratamiento de ciertas enfermedades o trastornos que incluyen, por ejemplo, un cáncer, un trastorno relacionado con la proliferación celular anormal, un trastorno hematológico o un trastorno inmunitario.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de análogos de citidina se administran oralmente a sujetos con necesidad de ello para tratar un cáncer o trastorno hematológico como, por ejemplo, MDS, AML, ALL, CML, NHL, leucemia, o linfoma; o un tumor sólido como, por ejemplo, sarcoma, melanoma, carcinoma, o cáncer de colon, mama, ovario, sistema gastrointestinal, riñón, pulmón, (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas, testículo, próstata, páncreas o hueso. En ciertas realizaciones las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento se coadministran con uno o más agentes

5 terapéuticos para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico en sujetos que lo necesitan. En ciertas realizaciones, las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos para proporcionar un efecto de resensibilización en sujetos que lo necesitan. Los agentes coadministrados pueden ser un agente terapéutico contra el cáncer, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, los agentes coadministrados pueden dosificarse, por ejemplo, por vía oral o por inyección.

10 En realizaciones particulares, se proporcionan aquí comprimidos que contienen 5-azacitidina y métodos para preparar y usar los comprimidos para tratar el cáncer. En ciertas realizaciones, los comprimidos contienen además opcionalmente uno o más excipientes tales como, por ejemplo, agentes deslizantes, diluyentes, lubricantes, colorantes, desintegrantes, agentes de granulación, agentes aglutinantes, polímeros y/o agentes de recubrimiento. Los ejemplos de ingredientes útiles para preparar ciertas formulaciones proporcionadas en este documento se describen en, por ejemplo, Etter et al., Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2008/0057086 (N° de sol.11/849,958).

15 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan, entre otras, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, en la que la composición libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago después de la administración oral a un sujeto. Otras realizaciones proporcionan las composiciones mencionadas anteriormente, que: son composiciones de liberación inmediata; no tienen un recubrimiento entérico (es decir, no tienen recubrimiento entérico); son tabletas; son capsulas; además comprende un excipiente seleccionado de cualquier excipiente descrito en el presente documento; además comprenden un potenciador de permeación; además comprenden d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato; comprenden además un potenciador de la permeación en la formulación a aproximadamente el 2% en peso con respecto al peso total de la formulación; están esencialmente libres de un inhibidor de la citidina desaminasa; están esencialmente libres de tetrahidouridina; tener una cantidad de 5-azacitidina de al menos aproximadamente 40 mg; tener una cantidad de 5-azacitidina de al menos aproximadamente 400 mg; tener una cantidad de 5-azacitidina de al menos aproximadamente 1.000 mg; alcanzar un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 200 ng-h/mL luego de la administración oral a un sujeto; alcanzar un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 400 ng-h/mL luego de la administración oral a un sujeto; lograr una concentración plasmática máxima de al menos aproximadamente 100 ng/ml después de la administración oral a un sujeto; lograr una concentración de plasma máximo de al menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral a un sujeto; lograr un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 90 minutos después de la administración oral a un sujeto; y/o lograr un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 60 minutos después de la administración oral a un sujeto.

35 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 200 ng-h/ml después de la administración oral.

40 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 400 ng-h/ml después de la administración oral.

45 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza una concentración plasmática máxima de al menos aproximadamente 100 ng/ml después de la administración oral.

50 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza una concentración plasmática máxima de al menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral.

55 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un tiempo hasta la concentración plasmática máxima, por ejemplo, menos de aproximadamente 6 h, menos de aproximadamente 5 h, menos de aproximadamente 4 h, menos de aproximadamente 3 h, menos de aproximadamente 2,5 h, menos de aproximadamente 2 h, menos de aproximadamente 1,5 h, menos de aproximadamente 1 h, menos de aproximadamente 45 min, o menos de aproximadamente 30 minutos después de la administración oral. En realizaciones específicas, la presencia de alimentos puede afectar (por ejemplo, extender) la exposición total y/o el tiempo hasta la concentración plasmática máxima.

Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 60 minutos después de la administración oral.

5 Las realizaciones específicas en el presente documento proporcionan cualquiera de las composiciones mencionadas anteriormente, como formas de dosificación unitaria única, comprimidos o cápsulas.

10 En realizaciones adicionales, el método comprende además la coadministración al sujeto que lo necesite, un agente terapéutico adicional seleccionado de cualquier agente terapéutico adicional descrito en el presente documento; la composición es una composición de liberación inmediata; la composición no tiene un revestimiento entérico; la composición comprende además un potenciador de la permeación; la composición comprende además el potenciador de la permeación de succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000; la composición comprende además succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000 en la formulación a aproximadamente el 2% en peso con respecto al peso total de la formulación; el método comprende además no coadministrar un inhibidor de la citidina desaminasa con el análogo de la citidina; la composición es una forma de dosificación unitaria única; La composición es una tableta; la composición es una cápsula; la composición comprende además un excipiente seleccionado de cualquier excipiente descrito en el presente documento; la cantidad de 5-azacitidina es de al menos aproximadamente 40 mg; la cantidad de 5-azacitidina es de al menos aproximadamente 400 mg; la cantidad de 5-azacitidina es de al menos aproximadamente 1000 mg; el método logra un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 200 ng-h/ml luego de la administración oral al sujeto; el método logra un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 400 ng-h/ml luego de la administración oral al sujeto; el método logra una concentración plasmática máxima de al menos aproximadamente 100 ng/ml después de la administración oral al sujeto; el método logra una concentración plasmática máxima de al menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral al sujeto; el método alcanza un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 90 minutos después de la administración oral al sujeto; y/o el método alcanza un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 60 minutos después de la administración oral al sujeto.

30 Otras realizaciones en el presente documento proporcionan las composiciones mencionadas anteriormente, que: tienen una cantidad de 5-azacitidina de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 400 mg, o aproximadamente 1000 mg; están preparados para alcanzar un valor de área bajo la curva de al menos aproximadamente 200 ng-h/ml o 400 ng-h/ml después de la administración oral; están preparados para lograr una concentración máxima de plasma de al menos aproximadamente 100 ng/ml o 200 ng/ml después de la administración oral; están preparados para alcanzar un tiempo hasta la concentración plasmática máxima de menos de aproximadamente 60 minutos o 90 minutos después de su administración; se preparan en forma de una composición de liberación inmediata; se preparan para administración oral en combinación con un agente terapéutico adicional seleccionado de cualquier agente terapéutico adicional descrito en este documento; son para tratar el síndrome mielodisplásico o la leucemia mielógena aguda; además comprenden un potenciador de permeación; que comprenden además el potenciador de la permeación succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000; son formas de dosificación unitarias individuales; son comprimidos o cápsulas; y/o comprenden además un excipiente seleccionado de cualquier excipiente descrito en el presente documento.

45 Las realizaciones adicionales proporcionan, entre otros, métodos para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno proporcionado en el presente documento mediante la administración de composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, en las que el tratamiento da como resultado una supervivencia mejorada del sujeto.

## 50 V. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 representa procesos y pasos que se pueden usar para hacer tabletas particulares que comprenden azacitidina para la dosificación oral; en realizaciones específicas, uno o más pasos pueden omitirse opcionalmente.

55 La Figura 2 representa los perfiles de PK humanos después de una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> SC de azacitidina en los días 1 y 7 en un estudio de aumento de dosis múltiple (n = 18). El eje X representa el tiempo; el eje Y representa las concentraciones plasmáticas de azacitidina (media ± DE).

La Figura 3 representa los perfiles de PK humanos después de la dosificación de azacitidina con SC (75 mg/m<sup>2</sup>) y PO (240 mg, 300 mg y 360 mg) en un estudio de aumento de dosis múltiple. Los perfiles de PK de plasma azacitidina se comparan entre varias dosis. El eje X representa el tiempo; el eje Y representa las concentraciones plasmáticas de azacitidina (media ± DE).

60 La Figura 4 representa los datos de DP de un paciente individual (Sujeto 02008, varón de 80 años, RAEB-1) recopilados durante un estudio de aumento de dosis múltiple. Al paciente se le administró la formulación de azacitidina n.º 3, 240 mg. Las plaquetas (K/mL), Hgb (g/dL), ANC (K/μL), y Relative BM Blast (%) se representan en función de las fechas de muestreo en el transcurso del estudio.

65 La Figura 5 representa datos de DP de un paciente individual (Sujeto 02007, varón de 76 años, CMML)

recopilados durante un estudio de aumento de dosis múltiple. Al paciente se le administró la formulación de azacitidina n.º 3, 240 mg. Las plaquetas (K/ $\mu$ L), Hgb (g/dL), ANC (K/mL), y Relative BM Blast (%) se representan en función de las fechas de muestreo en el transcurso del estudio.

La Figura 6 representa los datos de DP de un paciente individual (sujeto 02004, varón de 61 años, MDS, MDACC) recopilados durante un estudio de aumento de dosis múltiple. Al paciente se le administró azacitidina Formulación 1, 120 mg. Las plaquetas (K/mL), Hgb (g/dL), ANC (K/mL), y Relative BM Blast (%) se representan en función de las fechas de muestreo en el transcurso del estudio.

La Figura 7 representa un diseño de estudio de un estudio CL008 de Evaluación Clínica Rápida de Aza (RACE). Se muestran las dosis administradas en varios días dentro de un ciclo de tratamiento. La dosis se puede administrar 6 días, siempre que haya al menos 48 horas entre dosis.

La Figura 8 representa los perfiles de PK de azacitidina humana de un paciente individual (Sujeto 106003, N = 1) después de SC (124 mg, 75 mg/m<sup>2</sup>) y PO (180 mg, 360 mg, 1.200 mg, Formulación 4) dosificación de azacitidina de una RACE estudio clínico. Se muestran los valores de AUC (0-t) para las dosis de SC y PO.

La Figura 9 representa los perfiles PK humanos de azacitidina de un paciente individual (Sujeto 106004, N = 1) después de la administración de SC (120 mg, 75 mg/m<sup>2</sup>) y PO (180 mg, 360 mg, 1,200 mg, Formulación 6) de azacitidina de una RACE estudio clínico. Se muestran los valores de AUC (0- $\infty$ ) para las dosis de SC y PO.

La Figura 10 representa los perfiles de PK humanos (escala lineal) después de la SC y la administración oral de azacitidina en estudios clínicos.

La Figura 11 representa los perfiles de PK humanos (escala semi-logarítmica) después de la SC y la administración oral de azacitidina en estudios clínicos.

La Figura 12 representa los valores de AUC humanos después de la dosificación SC de azacitidina y la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3, # 4 y # 6 en varios niveles de dosificación en estudios clínicos (CL005 y CL008).

La Figura 13 representa los valores de la C<sub>max</sub> humana en pacientes después de la dosificación SC de azacitidina y la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3, # 4 y # 6 en diversos niveles de dosificación en estudios clínicos.

La Figura 14 representa la biodisponibilidad oral relativa en humanos luego de la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3, # 4 y # 6 en varios niveles de dosificación.

La Figura 15 representa el porcentaje de exposición en humanos en relación con la administración de SC después de la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3, # 4 y # 6 en varios niveles de dosificación.

La Figura 16 representa los perfiles de concentración plasmática humana en función del tiempo (escala lineal) después de la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3 y # 6 y 180 mg (n = 6).

La Figura 17 representa los perfiles a escala lineal de la concentración de plasma humano (ng/ml) en función del tiempo (hr) después de la dosificación oral de azacitidina con las Formulaciones # 3 y # 6 y 360 mg (n = 6).

La Figura 18 representa una gráfica de valores para ACU (0-inf)(ng \* hr/ml) de azacitidina individual ("ind") y media versus dosis de aza-citidina (mg), con líneas de regresión lineal calculadas para las Formulaciones #3 y #6.

La Figura 19 representa una comparación de la biodisponibilidad oral relativa de la azacitidina (%)(media  $\pm$  DE) versus la dosis de azacitidina (mg) después de la dosificación con la Formulación #3 o #6.

La Figura 20 representa una comparación de la exposición a la azacitidina en comparación con la dosis SC (media  $\pm$  DE) versus la dosis de azacitidina (mg) después de la administración oral de la Formulación # 3 o # 6.

## VI. DESCRIPCIÓN DETALLADA

### A. Definiciones

Como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "a" y "A-n" y el artículo definido "the" incluyen tanto el plural como los referentes singulares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "aproximadamente" o "alrededor de" significa un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" significa dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, o 0,05% de un valor o rango dado.

Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratado" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o empeoramiento de la enfermedad o trastorno resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con tal enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto o forma de dosificación proporcionada en el presente documento, con o sin uno o más agentes activos adicionales, después del inicio de los síntomas de la enfermedad en particular.

5 Como se usa en este 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 propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento o la administración de un compuesto o forma de dosificación proporcionada en el presente documento, con o sin uno o más agentes activos adicionales, antes del inicio de los síntomas, en particular a sujetos con riesgo de enfermedad o trastornos previstos en el presente documento. Los términos abarcan la inhibición o reducción de un síntoma de la enfermedad en particular. Los sujetos con antecedentes familiares de una enfermedad en particular son candidatos para regímenes preventivos en ciertas realizaciones. Además, los sujetos con antecedentes de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. En este sentido, el término "prevención" se puede usar indistintamente con el término "tratamiento profiláctico".

15 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "manejar", y "gestionar" se refieren a prevenir o retardar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto deriva de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado la cura de la enfermedad o trastorno. En este sentido, el término "manejo" abarca el tratamiento de un sujeto que ha sufrido una enfermedad en particular en un intento por prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

20 Como se usa en el presente documento, la mejora de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que se pueda atribuir o asociar a la administración de la composición.

25 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad efectiva" de un compuesto significan una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad o trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más agentes, lo que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o trastorno. Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o trastorno, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

35 Como se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con uno o más agentes adicionales, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

40 "Tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. "Neoplásico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que resulta en un crecimiento anormal del tejido. Por lo tanto, "células neoplásicas" incluyen células malignas y benignas que tienen un crecimiento celular desregulado o no regulado.

45 Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, entre otros, tumores transmitidos por la sangre (p. ej., linfoma, leucemia) y tumores sólidos.

50 Los términos "composición", "formulación" y "forma de dosificación", como se usan en este documento, pretenden abarcar las composiciones que comprenden el (los) ingrediente(s) especificado(s) (en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualesquiera otros productos que resultan, directa o indirectamente, de la combinación del (de los) ingrediente(s) especificado(s) en la(s) cantidad(s) especificada(s). Por "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" se entiende que cualesquiera diluyente(s), excipiente(s) o vehículo(s) en la composición, formulación o forma de dosificación son compatibles con el/los otro(s) ingrediente(s) y no son perjudiciales para el destinatario del mismo. A menos que se indique de lo contrario, los términos "composición", "formulación" y "forma de dosificación" se usan aquí de manera intercambiable.

60 El término "liberación inmediata", cuando se usa en el presente documento en referencia a una composición, formulación o forma de dosificación proporcionada en este documento, significa que la composición, formulación o forma de dosificación no comprende un componente (por ejemplo, un recubrimiento) que sirve para retrasar la liberación espacial y/o temporal de algunas o todas las API de la composición, formulación o forma de dosificación más allá del estómago después de la administración oral. En ciertas realizaciones, una composición, formulación o forma de dosificación de liberación inmediata es una que libera el API sustancialmente en el estómago después de la administración oral. En realizaciones específicas, una composición, formulación o forma de



dosificación de liberación inmediata es una que no es de liberación retardada. En realizaciones específicas, una composición, formulación o forma de dosificación de liberación inmediata es una que no comprende un recubrimiento entérico.

5 El término "con recubrimiento no entérico", cuando se usa en el presente documento, se refiere a una composición farmacéutica, formulación o forma de dosificación que no comprende un recubrimiento destinado a liberar el (los) ingrediente(s) activo(s) más allá del estómago (por ejemplo, en el intestino). En ciertas realizaciones, una composición, formulación o forma de dosificación con recubrimiento no entérico está diseñada para liberar el (los) ingrediente(s) activo(s) sustancialmente en el estómago.

10 El término "sustancialmente en el estómago", cuando se usa en este documento en referencia a una composición, formulación o forma de dosificación proporcionada en este documento, significa que al menos aproximadamente el 99%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 90%, en al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente 45%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 35%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 15% o al menos aproximadamente 10% del análogo de citidina se libera en el estómago. El término "liberado en el estómago" y los términos relacionados como se usan en este documento se refieren al proceso por el cual el análogo de citidina se pone a disposición para su absorción o transporte a través de las células que recubren el estómago y luego se pone a disposición del cuerpo.

25 **[006]** El término "sujeto" se define aquí para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitado a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y animales similares. En realizaciones específicas, el sujeto es un humano.

30 Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo específicos. En una realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras realizaciones, los agentes terapéuticos están en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria. En ciertas realizaciones, se puede administrar un primer agente antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas), 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con (o después, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico.

40 El término "composición isotópica" se refiere a la cantidad de cada isótopo presente en una posición atómica dada, y "composición isotópica natural" se refiere a la composición o abundancia isotópica natural para una posición atómica dada. Las posiciones atómicas que contienen su composición isotópica natural también se pueden denominar aquí como "no enriquecidas". A menos que se designe lo contrario, las posiciones atómicas de los compuestos citados en el presente documento pretenden representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Por ejemplo, a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

50 El término "enriquecido isotópicamente" se refiere a una posición atómica que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. "Enriquecido isotópicamente" también puede referirse a un compuesto que contiene al menos una posición atómica que tiene una composición isotópica diferente a la composición isotópica natural de ese átomo. Como se usa en el presente documento, un "isotópologo" es un compuesto enriquecido isotópicamente.

55 El término "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en una posición atómica dada en una molécula en lugar de la composición isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural de deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado utilizando materiales de partida no enriquecidos es aproximadamente 0,0156%.

60 El término "factor de enriquecimiento isotópico" se refiere a la relación entre la composición isotópica y la composición isotópica natural de un isótopo específico.

65 Con respecto a los compuestos proporcionados en este documento, cuando una posición atómica particular se designa como deuterio o "D", se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente

mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Una posición designada como deuterio tiene típicamente un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de, en realizaciones particulares, al menos 1.000 (incorporación de deuterio al 15%), al menos 2.000 (incorporación de deuterio al 30%), al menos 3.000 (incorporación de deuterio al 45%), al menos 3.500 (52,5% de incorporación de deuterio), al menos 4.000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5.500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio) en cada posición designada de deuterio.

El enriquecimiento isotópico y el factor de enriquecimiento isotópico de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, espectrometría de masas, espectroscopia de resonancia magnética nuclear y cristalografía.

## **B. Análogos de citidina**

### **1. Visión general**

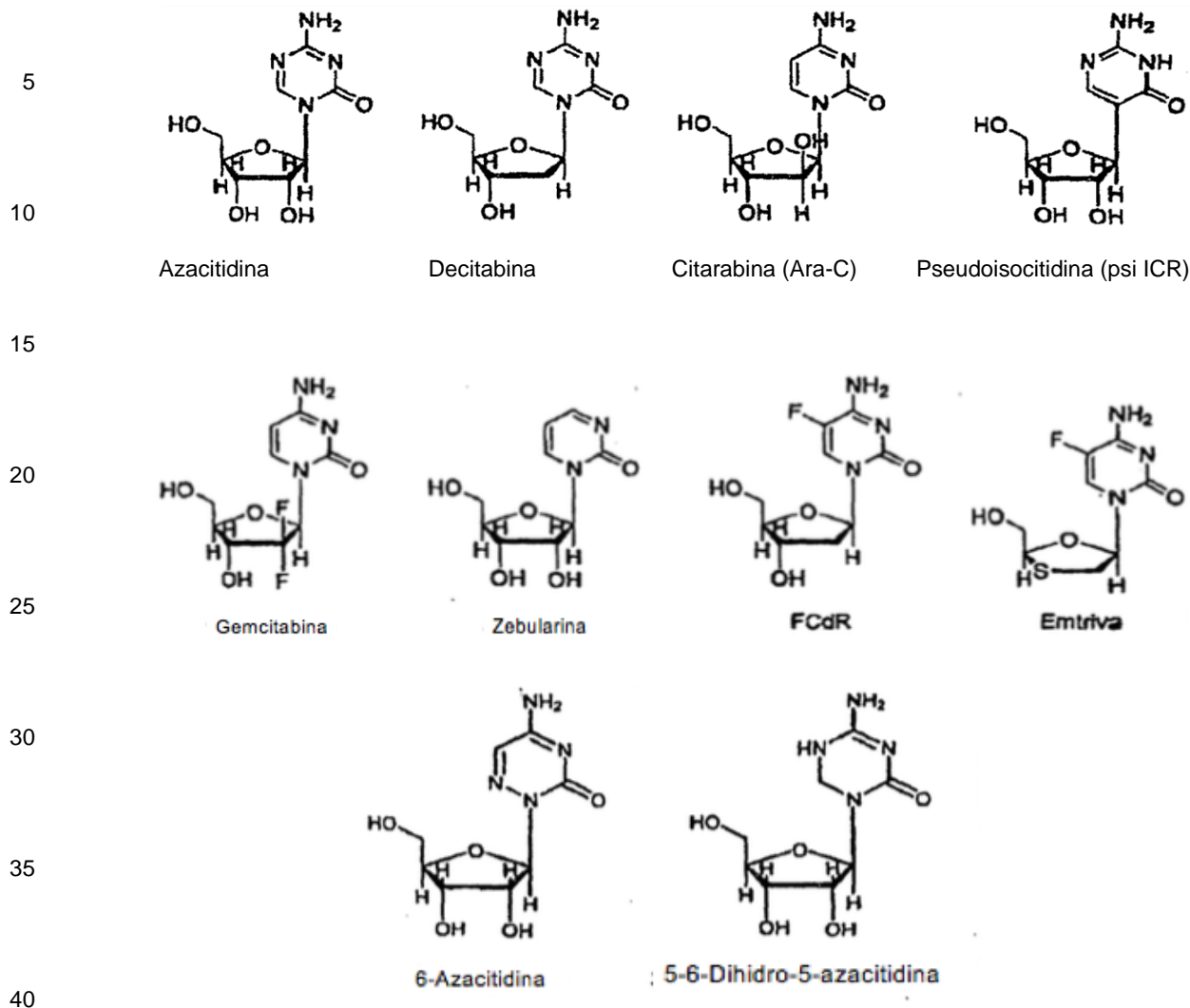
En este documento se proporcionan formas de dosificación, formulaciones farmacéuticas y composiciones que comprenden análogos de citidina que liberan el API sustancialmente en el estómago tras la administración oral. El análogo de citidina es 5-azacitidina. Otros análogos de la citidina son 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina o 5-aza-CdR), 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (Citarabina o ara-C); pseudoiso-citidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (Gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-desoxi-2'-fluorocitidina; 1-β-D-ribofuranosilo-2(1*H*)-pirimidinona (Zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (Emtriva); 2'-ciclocitidina (Ancitabina); 1-β-D-arabinofuranosilo-5-azacitinasina (fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N<sup>4</sup>-pentiloxi-carbonilo-5'-desoxi-5-fluorocitidina (Capecitabina); N<sup>4</sup>-octadecilo-citarabina; citarabina de ácido elaídico; o un compuesto conjugado que comprende un análogo de citidina y un ácido graso (por ejemplo, un conjugado de azacitidina y ácido graso, que incluye, entre otros, CP-4200 (Clavis Pharma ASA) o un compuesto descrito en el documento WO 2009/042767, como éster del ácido aza-C-5'-petroselínico o éster del ácido aza-C-5'-petroselaídico).

Los análogos de citidina descritos aquí incluyen derivados esterificados de análogos de citidina, tales como, por ejemplo, derivados esterificados de 5-azacitidina. Los derivados esterificados son análogos de la citidina que contienen un resto éster (por ejemplo, un grupo acetilo) en una o más posiciones en la molécula del análogo de la citidina. Los derivados esterificados se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica. En ciertas realizaciones, los derivados esterificados de un análogo de citidina sirven como profármacos del análogo de citidina, de modo que, por ejemplo, después de la administración de un derivado esterificado, el derivado se desacetila *in vivo* para producir el análogo de citidina. 2',3',5'-triacetilo-5-azacitidina (TAC) posee propiedades físico-químicas y terapéuticas favorables. Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional N<sup>o</sup> WO 2008/092127 (Solicitud Internacional N<sup>o</sup> PCT/US2008/052124); Ziemba, A.J., et al., "Development of Oral Demethylating Agents for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome" (Resumen N<sup>o</sup> 3369), en: Proceedings of the 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2009 abril 18-22; Denver, Co. Filadelfia (PA):AACR; 2009.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos, metabolitos y/u otros derivados de los análogos de citidina proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, las realizaciones particulares proporcionan sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos), complejos, metabolitos y/u otros derivados de 5-azacitidina. Ciertas realizaciones proporcionan análogos de citidina que no son sales, cocristales, solvatos (por ejemplo, hidratos) o complejos de los análogos de citidina proporcionados en el presente documento. Por ejemplo, las realizaciones particulares proporcionan 5-azacitidina en una forma no ionizada, no solvatada (por ejemplo, anhidra), no complejada. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan mezclas de dos o más análogos de citidina proporcionados en el presente documento.

Los análogos de citidina proporcionados en el presente documento pueden prepararse utilizando métodos y procedimientos sintéticos a los que se hace referencia en el presente documento o disponibles en la literatura. Por ejemplo, los métodos particulares para sintetizar 5-azacitidina se enseñan, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 7.038.038 y las referencias que se describen en ellos. 5-La azacitidina también está disponible en Celgene Corporation, Warren, NJ. Otros análogos de citidina proporcionados en el presente documento pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos descritos previamente disponibles para una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

Los ejemplos de análogos de citidina tienen las estructuras que se proporcionan a continuación:



2. Análogos de citidina enriquecidos isotópicamente

45 En el presente documento se describen análogos de citidina enriquecidos isotópicamente, profármacos de los mismos, intermedios sintéticos de los mismos y metabolitos de los mismos. Por ejemplo, 5-azacitidina isotópicamente enriquecida.

50 El enriquecimiento isotópico (p. ej., la deutерación) de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética ("PK"), la farmacodinámica ("PD") y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Ver, por ejemplo, Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol., 20:393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69:1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308:33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15:589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43:487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med., 27:388 (1986); Wade, D., Chem. Biol. Interact. 117:191 (1999).

55 Sin estar limitado por ninguna teoría particular, el enriquecimiento isotópico de un fármaco puede usarse, por ejemplo, para: (1) reducir o eliminar metabolitos no deseados; (2) aumentar la vida media del fármaco original; (3) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado; (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado; (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno; y/o (6) disminuir la producción de metabolitos deletéreos en tejidos específicos y/o crear un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, ya sea que la terapia de combinación sea intencional o no.

60 El reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos a menudo puede resultar en un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como el efecto de isótopo cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H se rompe durante un paso que determina la velocidad en una reacción química (es decir,

65

el paso con la energía de estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio por ese hidrógeno causará una disminución en la velocidad de reacción y el proceso se ralentiza. Este fenómeno se conoce como el efecto isótopo cinético de deuterio ("DKIE"). Ver, por ejemplo, Foster et al., Adv. Drug Res., Vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner y otros, Can. J. Physiol. Pharmacol., Vol. 77, pp. 79-88 (1999).

La magnitud de la DKIE puede expresarse como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que el deuterio se sustituye por hidrógeno. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto de isótopos) hasta números muy grandes, como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando el deuterio se sustituye por hidrógeno. Sin estar limitado por una teoría particular, los valores altos de DKIE pueden deberse en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. La tunelización se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno, y se produce porque los estados de transición que involucran un protón a veces se pueden formar en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno.

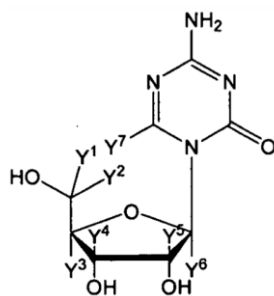
El tritio ("T") es un isótopo radioactivo del hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el ambiente en concentraciones muy bajas, que se encuentran más comúnmente como T<sub>2</sub>O. El tritio se descompone lentamente (vida media = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ingerirse en grandes cantidades para representar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una menor cantidad de tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución del hidrógeno por tritio ("T") da como resultado un enlace más fuerte que el deuterio y proporciona efectos de isótopos numéricamente más grandes.

De manera similar, la sustitución de isótopos por otros elementos, que incluyen, entre otros, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C para carbono, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S o <sup>36</sup>S para azufre, <sup>15</sup>N para nitrógeno y <sup>17</sup>O o <sup>18</sup>O para oxígeno, puede llevar a un efecto de isótopo cinético análogo.

El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el fin de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Los ejemplos de dichas enzimas incluyen las enzimas citocromo P450 ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminooxidasas, para reaccionar y convertir estas sustancias extrañas en intermediarios o metabolitos más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos involucran la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles de toxicidad farmacocinética, farmacodinámica, y aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes en relación con los compuestos originales. Para muchos fármacos, tales oxidaciones son rápidas. Como resultado, estos medicamentos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o altas.

El enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado en el presente documento puede producir un KIE detectable que afecta los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en el presente documento en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural. En una realización, el enriquecimiento de deuterio se realiza en el sitio de escisión del enlace C-H durante el metabolismo.

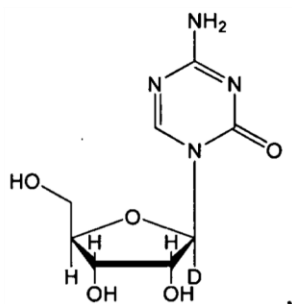
Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan análogos de 5-azacitidina enriquecidos con deuterio, en donde uno o más hidrógenos en la molécula de 5-azacitidina están enriquecidos isotópicamente con deuterio. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula (I):



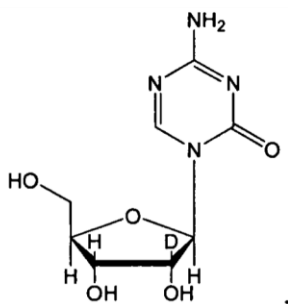
(I),

en el que uno o más átomos de Y (es decir, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Y<sup>6</sup> e Y<sup>7</sup>) es/son hidrógeno(s) enriquecido(s) isotópicamente con deuterio, y cualquier átomo(s) de Y restante es/son átomo(s) de hidrógeno no enriquecido(s). En realizaciones particulares, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete del átomo(s) Y indicado(s) está(n) enriquecido(s) isotópicamente con deuterio, y cualquier átomo Y restante es hidrógeno no enriquecido.

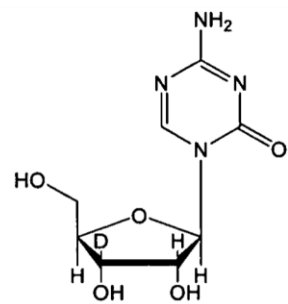
En ciertas realizaciones, uno o más átomos Y en el resto ribosa del Compuesto (I) están enriquecidos con deuterio. Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos, en los que la etiqueta "D" indica una posición atómica enriquecida con deuterio, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento de deuterio en la(s) posición(es) indicada(s) por encima de la abundancia natural de deuterio:



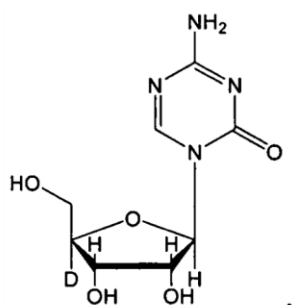
I-1



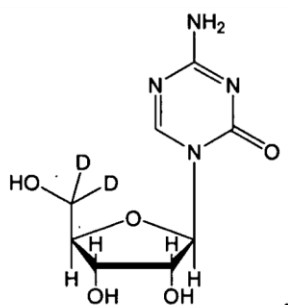
I-2



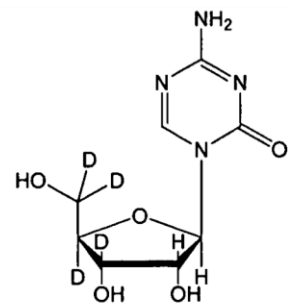
I-3



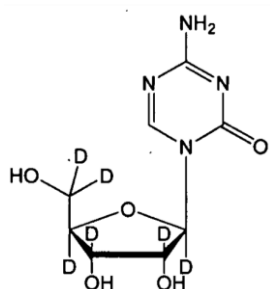
I-4



I-5



I-6

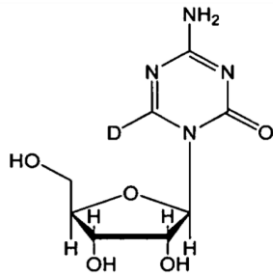


I-7

En ciertas realizaciones, el átomo de Y en el resto 5-azacitosina del Compuesto (I) está enriquecido con deuterio. Un ejemplo particular incluye el siguiente compuesto, en el que la etiqueta "D" indica una posición atómica enriquecida con deuterio, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento de deuterio en la(s) posición(s) indicada(s) por encima de la abundancia natural de deuterio:

5

10



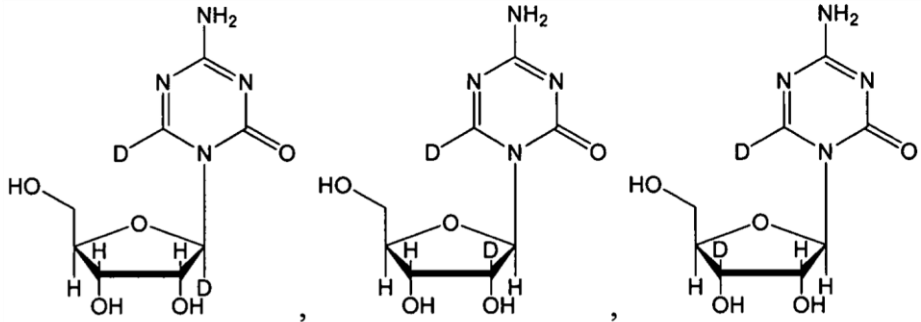
**I-8**

15

En ciertas realizaciones, uno o más átomos de Y en el resto de ribosa y el átomo de Y en el resto de 5-azacitosina del Compuesto (I) están enriquecidos con deuterio. Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos, en los que la etiqueta "D" indica una posición atómica enriquecida con deuterio, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento de deuterio en la(s) posición(es) indicada(s) por encima de la abundancia natural de deuterio:

20

25



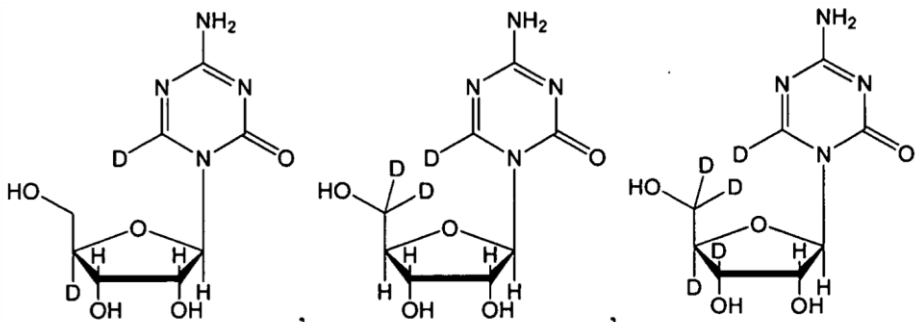
**I-9**

**I-10**

**I-11**

35

40



**I-12**

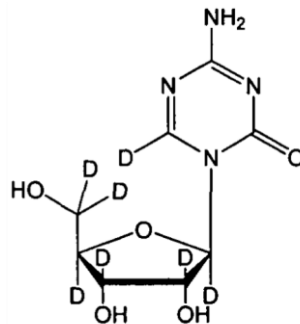
**I-13**

**I-14**

50

55

60



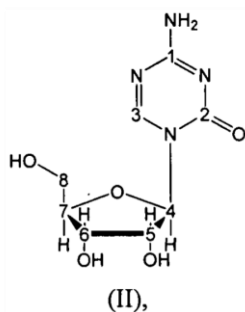
**I-15**

65

y

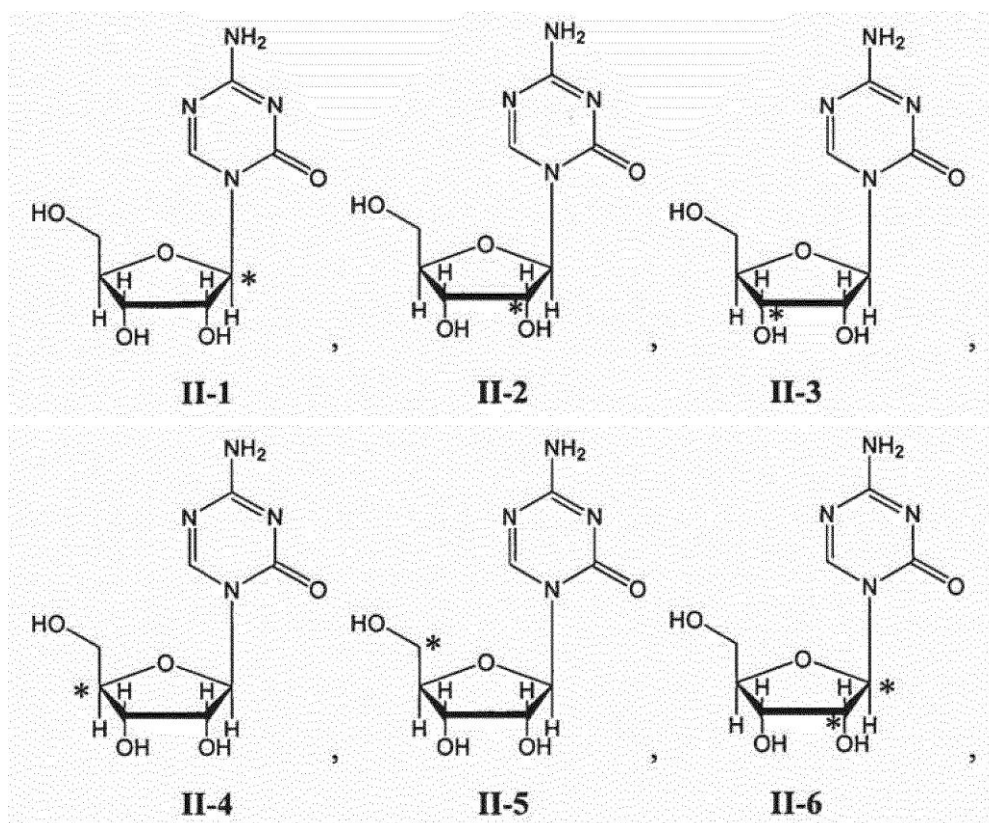
Se entiende que uno o más deuterio(s) pueden intercambiarse con hidrógeno en condiciones fisiológicas.

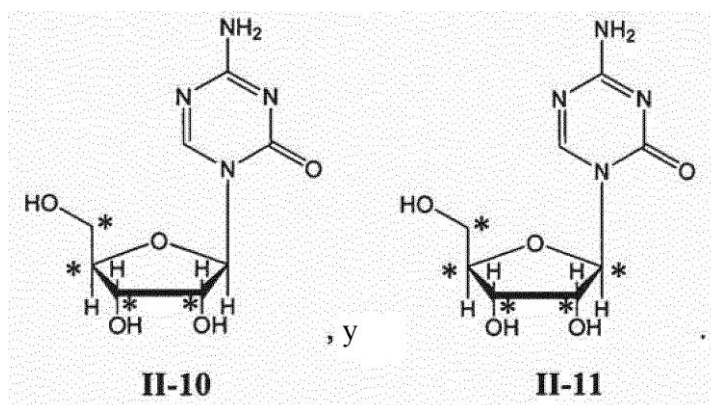
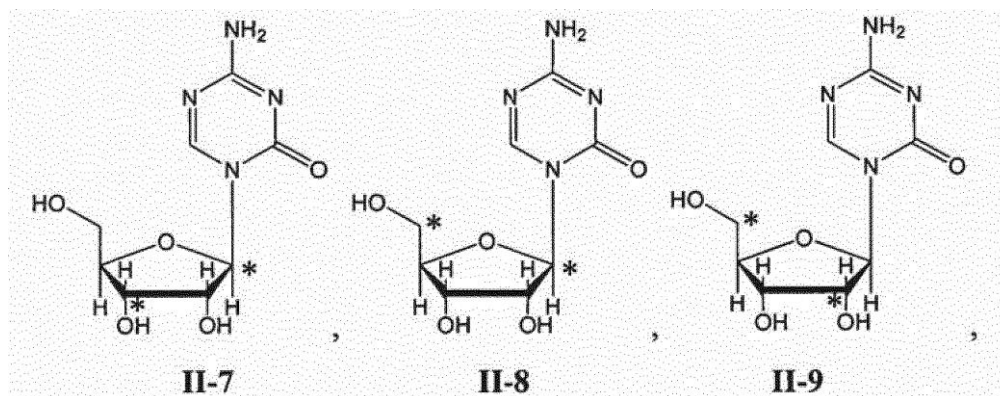
Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan análogos enriquecidos con carbono 13 de 5-azacitidina, en donde uno o más carbono(s) en la molécula de 5-azacitidina está enriquecido isotópicamente con carbono-13. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula (II):



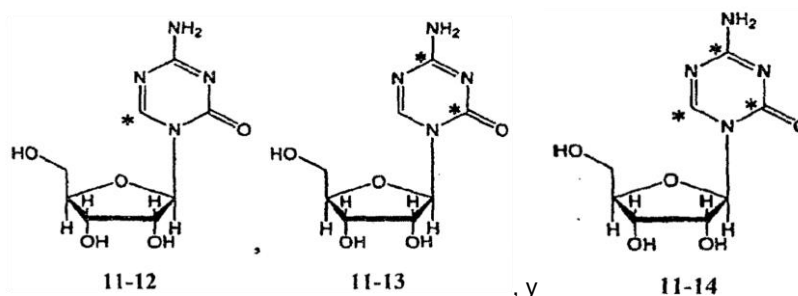
en donde uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 es/son átomos de carbono isotópicamente enriquecidos con carbono 13, y cualquier átomo restante de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 es átomo de carbono no enriquecido. En realizaciones particulares, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono (es decir, los átomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 están enriquecidos isotópicamente con carbono-13, y cualquier átomo de carbono restante no está enriquecido.

En ciertas realizaciones, uno o más átomos de carbono del resto ribosa del Compuesto (II) están enriquecidos con carbono-13. Los ejemplos particulares incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos, en los que el asterisco ("\*") indica una posición atómica enriquecida con carbono-13, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento con carbono-13 en la posición indicada por encima de la abundancia natural de carbono-13: posición atómica, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento de carbono-13 en la(s) posición(s) indicada(s) por encima de la abundancia natural de carbono-13:





35 En ciertas realizaciones, uno o más átomos de carbono del resto de 5-azicitosina del Compuesto (II) están enriquecidos con carbono-13. Los ejemplos particulares incluyen, pero no están limitados a, los siguientes compuestos, en los que el asterisco "\*" indica una posición atómica enriquecida con carbono 13, es decir, una muestra que comprende el compuesto dado tiene un enriquecimiento con carbono-13 en la posición indicada por encima de la abundancia natural de carbono-13



55 En ciertas realizaciones, uno o más átomos de carbono en el resto de ribosa y uno o más átomos de carbono en el resto de 5-azicitosina del Compuesto (II) están enriquecidos con carbono-13, es decir, cualquier combinación de enriquecimiento de carbono-13 para el resto de ribosa y el enriquecimiento de carbono-13 para el resto de azicitosina se incluyen aquí.

60 En ciertas realizaciones, uno o más hidrógeno(s) está(n) enriquecido(s) con deuterio(s) y uno o más carbono(s) está(n) enriquecido(s) con carbono-13, es decir, cualquier combinación de enriquecimiento de deuterio y enriquecimiento de carbono de 5-azicitidina se incluye en este documento.

### 3. Síntesis de análogos de citidina enriquecidos isotópicamente

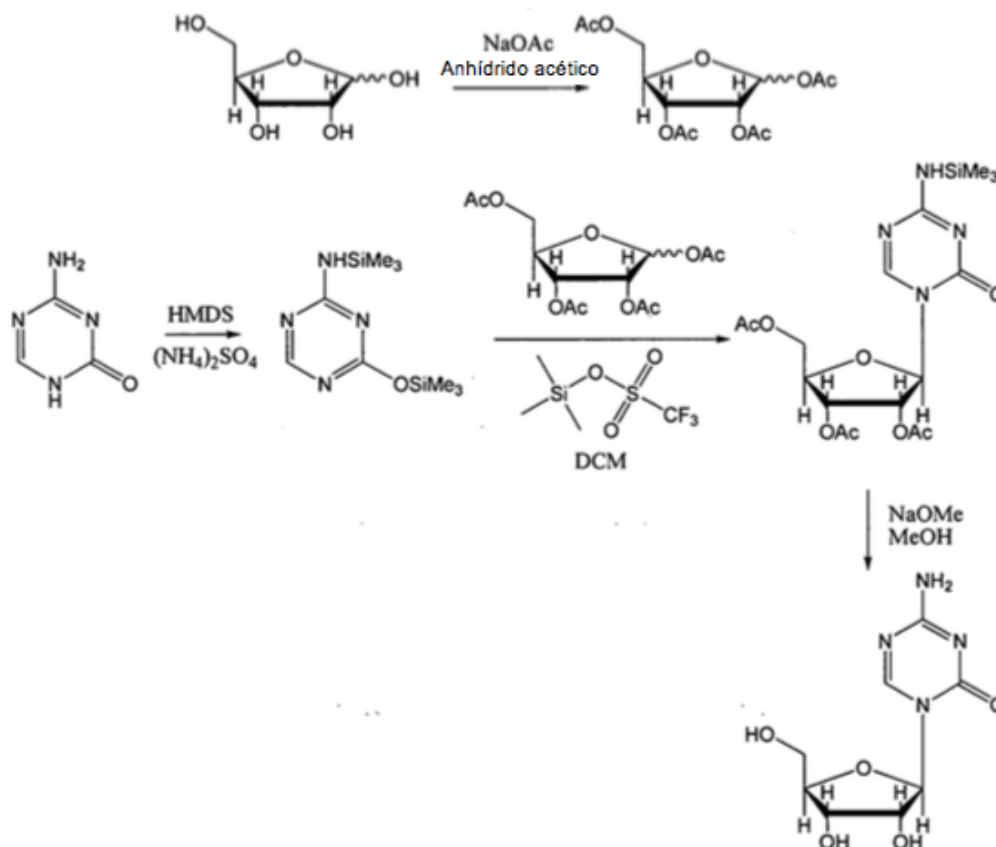
65 Los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando cualquier método conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos particulares descritos en el presente documento



se sintetizan utilizando técnicas estándar de química orgánica sintética conocidas por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, se emplean procedimientos conocidos para la síntesis de 5-azacitidina, en donde uno o más de los reactivos, materiales de partida, precursores o intermedios se reemplazan por uno o más reactivos enriquecidos con isótopos, materiales de partida, precursores o intermedios incluidos, entre otros, uno o más reactivos enriquecidos con deuterio, materiales de partida, precursores o productos intermedios, y/o uno o más reactivos enriquecidos con carbono-13, materiales de partida, precursores o productos intermedios. Los reactivos, materiales de partida, precursores o intermedios isotópicamente enriquecidos están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante reacciones químicas rutinarias conocidas por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, las rutas se basan en las descritas en la Patente de EE.UU. N° 7.038.038.

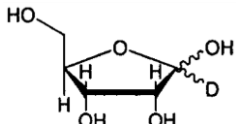
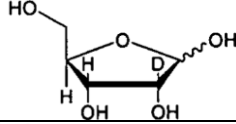
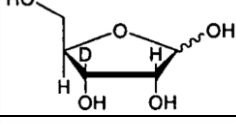
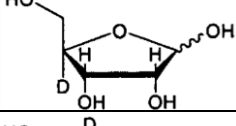
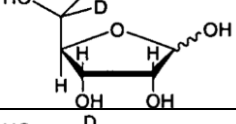
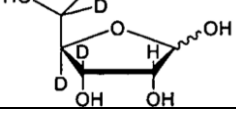
En ciertas realizaciones, un material de partida enriquecido isotópicamente adecuado, tal como una ribosa enriquecida con deuterio, una 5-azacitosina enriquecida con deuterio, una ribosa enriquecida con carbono-13, y/o una 5-azacitosina enriquecida con carbono-13, se puede emplear como material de partida en el siguiente esquema general para preparar la 5-azacitidina enriquecida por deuterio y/o carbono-13 correspondiente (ver Esquema 1). Siguiendo los procedimientos de la Patente de EE.UU. N° 7.038.038, la 5-azacitosina se trata con hexametildisilazano (HMDS) para producir una 5-azacitosina silylada. Tetraacetilo-D-ribosa se prepara por reacción de D-ribosa con acetato de sodio en anhídrido acético, siguiendo los procedimientos de Brown et al., Biochemical Preparations, 1955, 4, 70-76. La 5-azacitosina silylada se acopla a tetraacetilo-D-ribosa en presencia de triflato de TMS, y la 5-azacitidina protegida resultante se trata con metóxido de sodio en metanol para dar 5-azacitidina. Ver la Patente de EE.UU. N° 7.038.038.

### Esquema 1



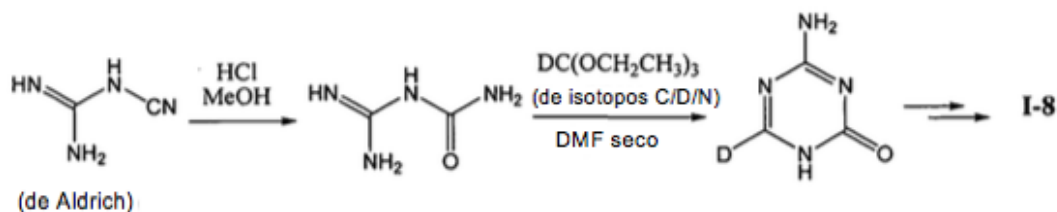
En algunas realizaciones, una o más posiciones de hidrógeno en la porción de ribosa de 5-azacitidina están enriquecidas con deuterio. Dichos análogos de 5-azacitidina se pueden preparar siguiendo el Esquema 1 a partir de una ribosa adecuada enriquecida con deuterio, adquirida de una fuente comercial o preparada siguiendo los procedimientos de la literatura. Los ejemplos específicos de material de partida de ribosa enriquecido con deuterio incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 1, que pueden convertirse en los correspondientes análogos de 5-azacitidina enriquecidos con deuterio.

TABLA 1

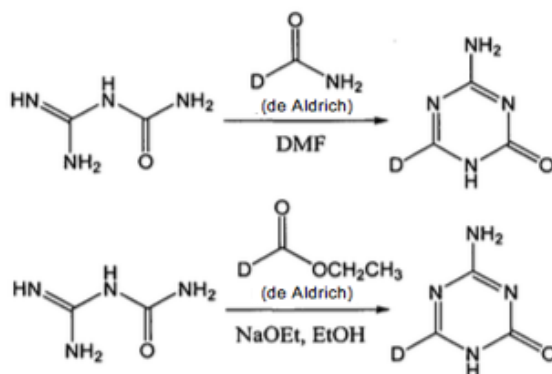
Material de partida	Estructura	Fuente/Referencia	Producto 5-azacitidina
D-Ribosa-1-D		Cambridge Isotope Lab.	I-1
D-Ribosa-2-D		Cambridge Isotope Lab.	I-2
D-Ribosa-3-D		Omidron Biochemicals, Inc.	I-3
D-Ribosa-4-D		Omidron Biochemicals, Inc.	I-4
D-Ribosa-5,5'-D <sub>2</sub>		Omidron Biochemicals, Inc.	I-5
D-Ribosa-3,4,5,5'-D <sub>4</sub>		Preparado siguiendo los procedimientos en J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7929-7940.	I-6

En otras realizaciones, la posición de hidrógeno en el anillo de 5-azacitosina de 5-azacitidina está enriquecida con deuterio. Dicho análogo de 5-azacitidina puede prepararse, por ejemplo, a partir de 5-azacitosina deuterada siguiendo el Esquema 1. La 5-azacitosina deuterada puede prepararse, por ejemplo, a partir de reactivos deuterados adecuados como se muestra en el Esquema 2. Véase, por ejemplo, Grundmann et al., Chem. Ber. 1954, 87, 19-24; Piskala et al., En Zorbach y Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, vol. 1, Wiley Interscience, Nueva York, 1968, 107-108; Piskala, recoger. Chco. Chem. Com. 1967, 32, 3966-3976.

### Esquema 2



Condiciones alternativas para la preparación de 5-azacitidina:



En otras realizaciones, tanto la posición de hidrógeno en el anillo de 5-azacitosina como una o más posiciones de hidrógeno en la porción de Ribosa de 5-azacitidina están enriquecidas con deuterio. Dichos análogos de 5-azacitidina pueden prepararse, por ejemplo, siguiendo el Esquema 1, acoplado a una materia prima de Ribosa deuterada adecuada con 5-azacitosina deuterada. Por ejemplo, los compuestos I-9, I-10, I-11, I-12, I-13 y I-14 pueden prepararse a partir del material de partida de Ribosa deuterada correspondiente enumerado en la Tabla 1, y 5-azacitosina deuterada preparada de acuerdo con el esquema 2.

En algunas realizaciones, uno o más átomos de carbono en la porción de Ribosa de 5-azacitidina están enriquecidos con carbono-13. Dichos análogos de 5-azacitidina se pueden preparar siguiendo el Esquema 1 a partir de una Ribosa enriquecida en carbono-13 adecuada, adquirida de una fuente comercial o preparada siguiendo los procedimientos de la literatura. Los ejemplos específicos de material de partida de Ribosa enriquecido con carbono-13 incluyen, entre otros, los siguientes compuestos enumerados en la Tabla 2, que pueden convertirse en los correspondientes análogos de 5-azacitidina enriquecidos en carbono-13. (El asterisco "\*" indica una posición atómica enriquecida con carbono-13)

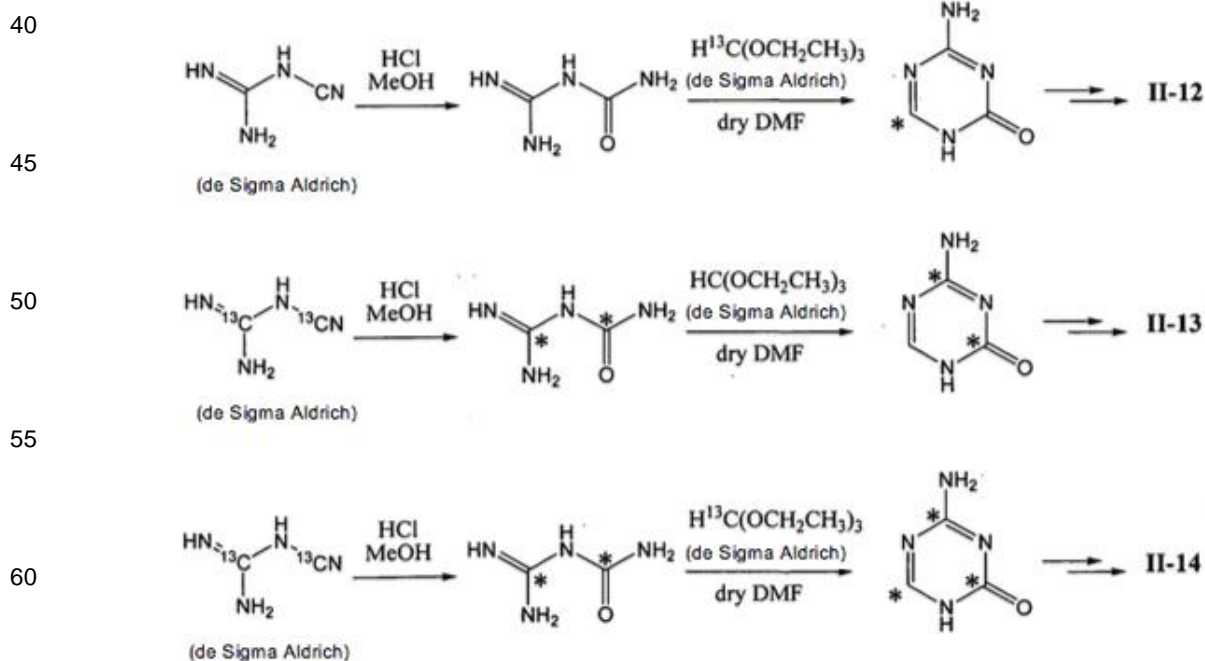
**TABLA 2**

Material de partida	Estructura	Fuente/Referencia	Producto de 5-azacitidina
D-Ribosa-1- <sup>13</sup> C		Sigma Aldrich	II-1
D-Ribosa-2- <sup>13</sup> C		Sigma Aldrich	II-2
D-Ribosa-3- <sup>13</sup> C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-3
D-Ribosa-4- <sup>13</sup> C		Omicron Biochemicals, Inc.	II-4
D-Ribosa-5- <sup>13</sup> C		Cambridge Isotope Lab.	II-5
D-Ribosa-1,2- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>		Sigma Aldrich	II-6

(Continuado)

5	D-Ribosa-1,3- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>		Omicron Inc.	Biochemicals,	II-7
10	D-Ribosa-1,5- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>		Omicron Inc.	Biochemicals,	II-8
15	D-Ribosa-2,5- <sup>13</sup> C <sub>2</sub>		Omicron Inc.	Biochemicals,	II-9
20	D-Ribosa-2,3,4,5- <sup>13</sup> C <sub>4</sub>		Sigma Aldrich		II-10
25	D-Ribosa-1,2,3,4,5- <sup>13</sup> C <sub>5</sub>		Cambridge Isotope Lab.		II-11

30 En otras realizaciones, uno o más átomos de carbono en los análogos de 5-azacitidina pueden prepararse a partir de 5-azacitosina enriquecida en carbono-13 siguiendo el Esquema 1. Los intermedios de 5-azacitosina enriquecidos en carbono-13 pueden prepararse a partir de reactivos enriquecidos en carbono-13 adecuados como se muestra en el Esquema 3. Ver, por ejemplo, Grundmann. et al., Chem. Ber. 1954, 87, 19-24; Piskala et al., en Zorbach y Tipson (eds.) Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, vol. 1, Wiley Interscience, Nueva York, 1968, 107-108; Piskala, Collect. Czech. Chem. Comm. 1967, 32, 3966-3976.

**Esquema 3**

En otras realizaciones, una o más posiciones de carbono en el anillo de 5-azacitosina y una o más posiciones de carbono en la porción de ribosa de 5-azacitidina están enriquecidas con carbono-13. Dichos análogos de 5-azacitidina pueden prepararse siguiendo el Esquema 1, acoplado una materia prima de ribosa enriquecida en carbono-13 adecuada con una 5-azacitosina enriquecida en carbono-13 adecuada. Por ejemplo, los compuestos pueden prepararse a partir de un material de partida de ribosa enriquecido con carbono-13 enumerado en la Tabla 2, y la 5-azacitosina enriquecida con carbono-13 preparada de acuerdo con el Esquema 3.

Las rutas y los métodos descritos anteriormente pueden modificarse para proporcionar un isotopólogo de 5-azacitidina que tiene tanto el enriquecimiento de deuterio como el enriquecimiento de carbono-13.

## C. Formulaciones farmacéuticas

### 1. Información general

Las realizaciones en el presente documento abarcan formulaciones farmacéuticas y composiciones que comprenden uno o más análogos de citidina, por ejemplo, 5-azacitidina, y opcionalmente un potenciador de la permeación, en donde las formulaciones y composiciones se preparan para administración oral. En una realización particular, las formulaciones y composiciones se preparan para la liberación del análogo de citidina sustancialmente en el estómago. Las realizaciones particulares se refieren al uso de uno o más análogos de citidina, por ejemplo, 5-azacitidina, para la preparación de formulaciones farmacéuticas y composiciones para tratar indicaciones médicas particulares, como se proporciona en el presente documento. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden análogos de citidina proporcionadas en el presente documento están destinadas a la administración oral del análogo de citidina en sujetos que lo necesitan. Los formatos de administración oral incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones y jarabes, y también pueden comprender una pluralidad de gránulos, perlas, polvos o gránulos que pueden o no estar encapsulados. Dichos formatos también pueden denominarse en el presente documento como el "núcleo del fármaco" que contiene el análogo de citidina.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formas de dosificación oral sólidas que son comprimidos o cápsulas. En ciertas realizaciones, la formulación es una tableta que comprende un análogo de citidina. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula que comprende un análogo de citidina. En ciertas realizaciones, las tabletas o cápsulas proporcionadas en el presente documento comprenden opcionalmente uno o más excipientes, tales como, por ejemplo, agentes deslizantes, diluyentes, lubricantes, colorantes, desintegrantes, agentes de granulación, agentes aglutinantes, polímeros y agentes de recubrimiento. En ciertas realizaciones, la formulación es una tableta de liberación inmediata. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina dura. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de gelatina blanda. En ciertas realizaciones, la cápsula es una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata. En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula de liberación inmediata que libera el API, por ejemplo, sustancialmente en el estómago. En ciertas realizaciones, la formulación es una tableta que se desintegra rápidamente y se disuelve sustancialmente en la boca después de la administración.

### 2. Rendimiento de ciertas formas de dosificación proporcionadas aquí

En ciertas realizaciones, las formulaciones que comprenden 5-azacitidina, efectúan una liberación inmediata de la API tras la administración oral. En realizaciones particulares, las formulaciones que comprenden los análogos de citidina, 5-azacitidina, comprenden una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz del análogo de citidina (y, opcionalmente, uno o más excipientes) y efectúan una liberación inmediata del API tras la administración oral.

En ciertas realizaciones, las formulaciones que comprenden los análogos de citidina, 5-azacitidina, liberan el API sustancialmente en el estómago tras la administración oral. Las formulaciones efectúan una liberación inmediata del análogo de citidina tras la administración oral.

Los métodos por los cuales los expertos en la materia pueden evaluar dónde se libera un fármaco en el tracto gastrointestinal de un sujeto son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, estudios escintigráficos, ensayando en un medio bio-relevante que simula el fluido en porciones del tracto gastrointestinal, entre otros métodos.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) que logra una exposición particular en el sujeto al cual la formulación se administra por vía oral, en comparación con una dosis SC del mismo análogo de citidina. Las realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran una exposición de al menos aproximadamente el 5%, al menos aproximadamente el 10%, al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 35% %, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 45%, al menos

aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 100%, en comparación con una dosis de SC.

5 En ciertas realizaciones, la formulación (por ejemplo, formulación oral de liberación inmediata y/o formulación que libera el API sustancialmente en el estómago) que comprende el análogo de la citidina, tal como, por ejemplo, 5-azacitidina, rinde un cierto porcentaje de análogo de citidina en la formulación sistémicamente biodisponible tras la administración oral. En ciertas realizaciones, después de que se administra por vía oral al sujeto la formulación, el análogo de citidina en la formulación se absorbe sustancialmente en el estómago y queda disponible para el cuerpo a través de la exposición sistémica. En realizaciones particulares, la biodisponibilidad oral de una formulación que comprende un análogo de citidina proporcionado en este documento es, por ejemplo, mayor que aproximadamente 1%, mayor que aproximadamente 5%, mayor que aproximadamente 10%, mayor que aproximadamente 15%, mayor que aproximadamente 20%, mayor que aproximadamente 25%, mayor que aproximadamente 30%, mayor que aproximadamente 35%, mayor que aproximadamente 40%, mayor que aproximadamente 45%, mayor que aproximadamente 50%, mayor que aproximadamente 55%, mayor que aproximadamente 60%, mayor que aproximadamente el 65%, mayor que aproximadamente el 70%, mayor que aproximadamente el 75%, mayor que aproximadamente el 80%, mayor que aproximadamente el 85%, mayor que aproximadamente el 90%, mayor que aproximadamente el 95%, o aproximadamente el 100%, de la cantidad total del análogo de citidina en la formulación.

Los métodos por los cuales los expertos en la técnica pueden evaluar la biodisponibilidad oral de una formulación de fármaco en un sujeto son conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, comparar ciertos parámetros relacionados con la dosificación, tales como, pero no limitado a, la concentración plasmática máxima ("C<sub>max</sub>"), el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ("T<sub>max</sub>"), o determinaciones del área debajo de la curva ("AUC").

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) que alcanza un valor de AUC particular (por ejemplo, AUC) (0-t) o AUC (0-∞) en el sujeto (por ejemplo, humano) al que se administra por vía oral la formulación. Realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que alcanzan un valor de AUC de al menos aproximadamente 25 ng-h/mL, al menos aproximadamente 50 ng-h/mL, al menos aproximadamente 75 ng-h/mL, al menos aproximadamente 100 ng-h/mL, al menos aproximadamente 150 ng-h/mL, al menos aproximadamente 200 ng-h/mL, al menos aproximadamente 250 ng-h/mL, al menos aproximadamente 300 ng-h/mL, al menos aproximadamente 350 ng-h/mL, al menos aproximadamente 400 ng-h/mL, al menos aproximadamente 450 ng-h/mL, al menos aproximadamente 500 ng-h/mL, al menos aproximadamente 550 ng-h/mL, al menos aproximadamente 600 ng-h/mL, al menos aproximadamente 650 ng-h/mL, al menos aproximadamente 700 ng-h/mL, al menos aproximadamente 750 ng-h/mL, al menos aproximadamente 800 ng-h/mL, al menos aproximadamente 850 ng-h/mL, al menos aproximadamente 900 ng-h/mL, al menos aproximadamente 950 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1000 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1100 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1200 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1300 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1400 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1500 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1600 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1700 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1800 ng-h/mL, al menos aproximadamente 1900 ng-h/mL, al menos aproximadamente 2000 ng-h/mL, al menos aproximadamente 2250 ng-h/mL, o al menos aproximadamente 2500 ng-h/mL. En realizaciones particulares, la determinación de AUC se obtiene a partir de un perfil farmacocinético de concentración en el tiempo obtenido a partir de muestras de sangre de animales o voluntarios humanos después de la dosificación.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) que alcanza una concentración plasmática máxima particular ("C<sub>max</sub>") en el sujeto al que se administra por vía oral la formulación. Las realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran una C<sub>max</sub> del análogo de citidina de al menos aproximadamente 25 ng/ml, al menos aproximadamente 50 ng/ml, al menos aproximadamente 75 ng/ml, al menos aproximadamente 100 ng/ml, al menos aproximadamente 150 ng/ml, al menos aproximadamente 200 ng/ml, al menos aproximadamente 250 ng/ml, al menos aproximadamente 300 ng/ml, al menos aproximadamente 350 ng/ml, al menos aproximadamente 400 ng/ml, al menos aproximadamente 450 ng/ml, al menos aproximadamente 500 ng/ml, al menos aproximadamente 550 ng/ml, al menos aproximadamente 600 ng/ml, al menos aproximadamente 650 ng/ml, al menos aproximadamente 700 ng/ml, al menos aproximadamente 750 ng/ml, al menos aproximadamente 800 ng/ml, al menos aproximadamente 850 ng/ml, al menos aproximadamente 900 ng/ml, al menos aproximadamente 950 ng/ml, al menos aproximadamente 1000 ng/ml, al menos aproximadamente 1100 ng/ml, al menos aproximadamente 1200 ng/ml, al menos aproximadamente 1300 ng/ml, al menos aproximadamente 1400 ng/ml, al menos aproximadamente 1500 ng/ml, al menos aproximadamente 1600 ng/ml, al menos aproximadamente 1700 ng/ml, al menos aproximadamente 1800 ng/ml, al menos aproximadamente 1900 ng/ml, al

menos aproximadamente 2000 ng/ml, al menos aproximadamente 2250 ng/ml, o al menos aproximadamente 2500 ng/ml.

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago) que comprenden un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) que alcanza un tiempo particular hasta la concentración plasmática máxima ("Tmax") en el sujeto al que se administra por vía oral la formulación. Realizaciones particulares proporcionan formulaciones orales que logran una Tmax del análogo de citidina de menos de aproximadamente 10 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 25 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, menos de aproximadamente 60 minutos, menos de aproximadamente 65 minutos, menos de aproximadamente 70 min, menos de aproximadamente 75 min, menos de aproximadamente 80 min, menos de aproximadamente 85 min, menos de aproximadamente 90 min, menos de aproximadamente 95 min, menos de aproximadamente 100 min, menos de aproximadamente 105 min, menos de aproximadamente 110 min, menos de aproximadamente 115 min, menos de aproximadamente 120 min, menos de aproximadamente 130 min, menos de aproximadamente 140 min, menos de aproximadamente 150 min, menos de aproximadamente 160 min, menos de aproximadamente 170 min, menos de aproximadamente 180 min, menos de aproximadamente 190 min, menos de aproximadamente 200 min, menos de aproximadamente 210 min, menos de aproximadamente 220 min, menos de aproximadamente 230 min, o menos de unos 240 min. En realizaciones particulares, el valor Tmax se mide a partir del momento en que se administra por vía oral la formulación.

### 3. Diseño de ciertas formas de dosificación proporcionadas aquí

En este documento se proporcionan formas de dosificación diseñadas para maximizar la absorción y/o la administración eficaz de ciertos análogos de citidina, por ejemplo, 5-azacitidina, durante la administración oral, por ejemplo, para liberar sustancialmente en el estómago. Por consiguiente, ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan una forma de dosificación oral sólida de un análogo de citidina, tal como, por ejemplo, 5-azacitidina, usando excipientes farmacéuticos diseñados para la liberación inmediata de la API tras la administración oral, por ejemplo, sustancialmente en el estómago. Las formulaciones particulares de liberación inmediata comprenden una cantidad específica de un análogo de citidina y opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, la formulación puede ser una tableta de liberación inmediata o una cápsula de liberación inmediata (tal como, por ejemplo, una cápsula de HPMC).

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar las formulaciones proporcionadas en el presente documento que comprenden los análogos de citidina proporcionados en el presente documento (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata y/o formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago). En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en el presente documento pueden prepararse usando métodos convencionales conocidos por los expertos en el campo de la formulación farmacéutica, como se describe, por ejemplo, en libros de texto pertinentes. Ver, por ejemplo, REMINGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins, (2000); ANSEL et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, (1999); GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001).

En realizaciones particulares, las formulaciones proporcionadas en el presente documento (por ejemplo, formulaciones orales de liberación inmediata, formulaciones que liberan el API sustancialmente en el estómago, o formulaciones que se desintegran rápidamente y que se disuelven sustancialmente en la boca) comprenden un análogo de citidina, como, por ejemplo, 5-azacitidina, en una cantidad específica. En realizaciones particulares, la cantidad específica del análogo de citidina en la formulación es, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 220 mg, al menos aproximadamente 240 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2400 mg, aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 4000 mg o aproximadamente 5000 mg. En realizaciones particulares, la cantidad específica del análogo de citidina en la formulación es, por ejemplo, al menos aproximadamente 10 mg, al menos aproximadamente 20 mg, al menos aproximadamente 40 mg, al menos aproximadamente 60 mg, al menos aproximadamente 80 mg, al menos aproximadamente 100 mg, al menos

aproximadamente 120 mg, al menos aproximadamente 140 mg, al menos aproximadamente 160 mg, al menos aproximadamente 180 mg, al menos aproximadamente 200 mg, al menos aproximadamente 220 mg, al menos aproximadamente 240 mg, al menos aproximadamente 260 mg, al menos aproximadamente 280 mg, al menos aproximadamente 300 mg, al menos aproximadamente 320 mg, al menos aproximadamente 340 mg, al menos aproximadamente 360 mg, al menos aproximadamente 380 mg, al menos aproximadamente 400 mg, al menos aproximadamente 420 mg, al menos aproximadamente 440 mg, al menos aproximadamente 460 mg, al menos aproximadamente 480 mg, al menos aproximadamente 500 mg, al menos aproximadamente 600 mg, al menos aproximadamente 700 mg, al menos aproximadamente 800 mg, al menos aproximadamente 900 mg, al menos aproximadamente 1000 mg, al menos aproximadamente 1100 mg, al menos aproximadamente 1200 mg, al menos aproximadamente 1300 mg, al menos aproximadamente 1400 mg, al menos aproximadamente 1500 mg, al menos aproximadamente 1600 mg, al menos aproximadamente 1700 mg, al menos aproximadamente 1800 mg, al menos aproximadamente 1900 mg, al menos aproximadamente 2000 mg, al menos aproximadamente 2100 mg, al menos aproximadamente 2200 mg, al menos aproximadamente 2300 mg, al menos aproximadamente 2400 mg, al menos aproximadamente 2500 mg, al menos aproximadamente 3000 mg, al menos aproximadamente 4000 mg, o al menos unos 5000 mg.

En ciertas realizaciones, la formulación es una tableta, en donde la tableta se fabrica usando procesos y equipos de procesamiento de tabletas estándar reconocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, el método para formar los comprimidos es la compresión directa de una composición en polvo, cristalina y/o granular que comprende el análogo de citidina, solo o en combinación con uno o más excipientes, como, por ejemplo, vehículos, aditivos, polímeros, o similar. En ciertas realizaciones, como una alternativa a la compresión directa, las tabletas pueden prepararse usando granulación húmeda o procesos de granulación en seco. En ciertas realizaciones, las tabletas se moldean en lugar de comprimirse, comenzando con un material húmedo o de otro modo tratable. En ciertas realizaciones, se utilizan técnicas de compresión y granulación.

En ciertas realizaciones, la formulación es una cápsula, en donde las cápsulas se pueden fabricar usando procedimientos y equipos estándar de procesamiento de cápsulas reconocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda en las que las cápsulas contienen una mezcla del análogo de citidina y aceite vegetal o no acuoso, materiales miscibles en agua tales como, por ejemplo, polietilenglicol y similares. En ciertas realizaciones, pueden prepararse cápsulas de gelatina dura que contienen gránulos del análogo de citidina en combinación con un vehículo pulverulento sólido, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. En ciertas realizaciones, se puede preparar una cubierta de cápsula de gelatina dura a partir de una composición de cápsula que comprende gelatina y una pequeña cantidad de plastificante tal como glicerol. En ciertas realizaciones, como alternativa a la gelatina, la cubierta de la cápsula puede estar hecha de un material de carbohidrato. En ciertas realizaciones, la composición de la cápsula puede incluir adicionalmente polímeros, colorantes, aromatizantes y opacificantes según se requiera. En ciertas realizaciones, la cápsula comprende HPMC.

En ciertas realizaciones, la formulación del análogo de citidina, tal como, por ejemplo, 5-azacitidina, se prepara utilizando disolventes acuosos sin causar una degradación hidrolítica significativa del análogo de citidina. En realizaciones particulares, la formulación del análogo de citidina, tal como, por ejemplo, 5-azacitidina, es una tableta que contiene un recubrimiento aplicado al núcleo del fármaco usando solventes acuosos sin causar una degradación hidrolítica significativa del análogo de citidina en la formulación. En ciertas realizaciones, se emplea agua como disolvente para recubrir el núcleo del fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral del análogo de citidina es una tableta que contiene una capa de película aplicada al núcleo del fármaco usando solventes acuosos. En realizaciones particulares, el agua se emplea como disolvente para el revestimiento de película. En realizaciones particulares, el comprimido que contiene el análogo de citidina está recubierto con película utilizando disolventes acuosos sin que se produzca la degradación de la composición farmacéutica. En realizaciones particulares, se usa agua como el disolvente de revestimiento de película sin afectar la degradación de la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral que comprende 5-azacitidina y un revestimiento de película acuoso efectúa la liberación inmediata del fármaco en el suministro oral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral que comprende 5-azacitidina y un revestimiento de película acuoso efectúa una liberación controlada del fármaco en el tracto gastrointestinal superior, por ejemplo, el estómago, durante la administración oral. En realizaciones particulares, una tableta con un recubrimiento de película de base acuosa comprende 5-azacitidina como API.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica proporcionada en este documento es una tableta comprimida que comprende un análogo de citidina. Además del análogo de citidina, la tableta comprende opcionalmente uno o más excipientes, que incluyen (a) diluyentes o rellenos, que pueden agregar el volumen necesario a una formulación para preparar tabletas del tamaño deseado; (b) aglutinantes o adhesivos, que pueden promover la adhesión de las partículas de la formulación, permitiendo que se prepare una granulación y manteniendo la integridad de la tableta final; (c) desintegrantes o agentes desintegrantes, que, después de la administración, pueden promover la descomposición de los comprimidos en partículas más pequeñas para mejorar la disponibilidad del fármaco; (d) antiadherentes, deslizantes, lubricantes o agentes lubricantes, que pueden mejorar el flujo del material de la tableta a las pastillas de la tableta, minimizar el desgaste de los punzones y las matrices,



evitar la adherencia del material de relleno a los punzones y matrices, y producir tabletas tener un brillo y (e) adjuntos misceláneos tales como colorantes y saborizantes. Después de la compresión, las tabletas proporcionadas en este documento pueden recubrirse con diversos materiales como se describe en este documento.

5 En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica proporcionada en este documento es una tableta comprimida múltiple de un análogo de citidina. Se preparan múltiples comprimidos sometiendo el material de relleno a más de una sola compresión. El resultado puede ser una tableta de múltiples capas o una tableta dentro de una tableta, siendo la tableta interna el núcleo que comprende un análogo de citidina y opcionalmente uno o más excipientes, y la porción exterior es la cubierta, en donde la cubierta comprende uno o más excipientes, y puede o no contener el análogo de citidina. Los comprimidos en capas pueden prepararse mediante la compresión inicial de una porción de material de relleno en un troquel, seguido de material de relleno adicional y compresión para formar comprimidos de dos o tres capas, dependiendo del número de rellenos separados. Cada capa puede contener un agente terapéutico diferente, separado unos de otros por razones de incompatibilidad química o física, o el mismo agente terapéutico para la liberación gradual del fármaco, o simplemente por la apariencia única de la tableta de múltiples capas. Cada porción de relleno puede tener un color diferente para preparar una tableta de aspecto distintivo. En la preparación de tabletas que tienen una tableta comprimida como núcleo interno, se pueden usar máquinas especiales para colocar la tableta preformada con precisión dentro de la matriz para la posterior compresión del material de relleno circundante.

20 En ciertas realizaciones, la tableta comprimida de un análogo de citidina puede recubrirse con una capa de azúcar coloreada o incolora. El recubrimiento puede ser soluble en agua y disolverse rápidamente después de la ingestión oral. El recubrimiento de azúcar puede servir para proteger el fármaco del entorno y proporcionar una barrera a un sabor u olor desagradable. El recubrimiento de azúcar también puede mejorar el aspecto de la tableta comprimida y permitir la impresión de información de identificación del fabricante. En ciertas realizaciones, los comprimidos recubiertos de azúcar pueden ser un 50% más grandes y más pesados que los comprimidos no recubiertos originales. El recubrimiento de azúcar de las tabletas se puede dividir en los siguientes pasos opcionales: (1) impermeabilización y sellado (si es necesario); (2) sub-recubrimiento; (3) alisado y redondeo final; (4) acabado y coloración (si se desea); (5) impresión (si es necesario); y (6) pulido.

30 En ciertas realizaciones, la tableta comprimida de un análogo de citidina puede estar recubierta con película. Las tabletas recubiertas con película pueden ser tabletas comprimidas recubiertas con una capa delgada de un polímero capaz de formar una película similar a la piel sobre la tableta. La película suele ser de color y tiene la ventaja de ser más duradera, menos voluminosa y requiere menos tiempo de aplicación. Por su composición, el recubrimiento puede estar diseñado para romperse y exponer la tableta del núcleo en la ubicación deseada dentro del tracto gastrointestinal. El proceso de recubrimiento con película, que coloca un recubrimiento delgado a prueba de piel de un material similar a plástico sobre la tableta comprimida, puede producir tabletas recubiertas que tienen esencialmente el mismo peso, forma y tamaño que la tableta comprimida originalmente. El recubrimiento de película puede ser coloreado para hacer las tabletas atractivas y distintivas. Las soluciones de recubrimiento de película pueden ser no acuosas o acuosas. En realizaciones particulares, las soluciones no acuosas pueden contener opcionalmente uno o más de los siguientes tipos de materiales para proporcionar el recubrimiento deseado a las tabletas: (1) un formador de película capaz de producir películas suaves y delgadas reproducibles en condiciones de recubrimiento convencionales y aplicables a una variedad de formas de tabletas, tales como, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa; (2) una sustancia de aleación que proporciona solubilidad en agua o permeabilidad a la película para asegurar la penetración de fluidos corporales y la disponibilidad terapéutica del medicamento, como por ejemplo, polietilenglicol; (3) un plastificante para producir flexibilidad y elasticidad del recubrimiento y así proporcionar durabilidad, como por ejemplo, aceite de ricino; (4) un surfactante para mejorar la capacidad de propagación de la película durante la aplicación, tal como, por ejemplo, derivados de polioxietileno sorbitán; (5) opacantes y colorantes para hacer que el aspecto de los comprimidos recubiertos sea atractivo y distintivo, como, por ejemplo, el dióxido de titanio como opacante, y los tintes FD&C o D&C como colorante; (6) edulcorantes, sabores o aromas para mejorar la aceptabilidad de la tableta para el sujeto, como, por ejemplo, la sacarina como edulcorante y la vainillina como sabores y aromas; (7) un brillo para proporcionar un brillo a las tabletas sin una operación de pulido por separado, como, por ejemplo, cera de abejas; y (8) un disolvente volátil para permitir la propagación de los otros componentes sobre las tabletas, mientras que permite una rápida evaporación para permitir una operación efectiva pero rápida, como, por ejemplo, una mezcla de alcohol-acetona. En ciertas realizaciones, una formulación acuosa de recubrimiento de película puede contener uno o más de los siguientes: (1) polímero formador de película, como, por ejemplo, polímeros de celulosa éter como hidroxipropilo metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y metilo-celulosa; (2) plastificante, tal como, por ejemplo, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, ftalato de dietilo y subacetato de dibutilo; (3) colorante y opacificante, tales como, por ejemplo, lagos FD&C o D&C y pigmentos de óxido de hierro; o (4) vehículo, como, por ejemplo, agua.

60 En ciertas realizaciones, la tableta comprimida de un análogo de citidina puede estar recubierta por compresión. El material de recubrimiento, en forma de granulación o polvo, puede comprimirse en un núcleo de tableta de medicamento con una prensa especial para tabletas.

65 En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica es una tableta recubierta de gelatina de un análogo de

citidina. Una tableta recubierta de gelatina es una tableta comprimida en forma de cápsula que permite que el producto recubierto sea más pequeño que una cápsula rellena con una cantidad equivalente de polvo. El recubrimiento de gelatina facilita la deglución y, en comparación con las cápsulas no selladas, los comprimidos recubiertos de gelatina pueden ser más evidentes de manipulación.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica puede ser una tableta sublingual de un análogo de citidina. La tableta sublingual está destinada a disolverse debajo de la lengua para su absorción a través de la mucosa oral. La tableta sublingual puede disolverse rápidamente y proporcionar una rápida liberación del medicamento.

En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica es una tableta de liberación inmediata de un análogo de citidina. En ciertas realizaciones, la tableta de liberación inmediata está diseñada, por ejemplo, para desintegrarse y liberar la API sin ninguna característica especial de control de velocidad, como recubrimientos especiales y otras técnicas. En ciertas realizaciones, la formulación es una tableta de rápida desintegración que, por ejemplo, se disuelve sustancialmente en la boca después de la administración. En ciertas realizaciones, la formulación farmacéutica es una tableta de liberación prolongada de un análogo de citidina. En ciertas realizaciones, la tableta de liberación prolongada está diseñada, por ejemplo, para liberar la API durante un período de tiempo prolongado y sustancialmente en el estómago.

En ciertas realizaciones, los comprimidos se pueden preparar por granulación húmeda. La granulación húmeda es un método ampliamente empleado para la producción de tabletas comprimidas y, en realizaciones particulares, requiere uno o más de los siguientes pasos: (1) pesar y mezclar los ingredientes; (2) preparar una masa húmeda; (3) cribar la masa húmeda en gránulos; (4) secado de la granulación; (5) dimensionar la granulación por cribado en seco; (6) agregar lubricante y mezclar; y (7) comprimidos por compresión.

En ciertas realizaciones, los comprimidos pueden prepararse por granulación en seco: mediante el método de granulación en seco, la mezcla en polvo se compacta en trozos grandes y posteriormente se descompone o clasifica en gránulos. Pero este método, ya sea el ingrediente activo o el diluyente tiene propiedades cohesivas. Después de pesar y mezclar los ingredientes, la mezcla en polvo puede ser comprimida en tabletas o bolitas grandes y planas. Luego, se rompen a mano o por un molino y se pasan a través de una malla deseada para el tamaño. El lubricante se agrega de la manera habitual y las tabletas se preparan por compresión. Alternativamente, en lugar de pegarse, se pueden usar compactadores de polvo para aumentar la densidad de un polvo presionándolo entre rodillos de alta presión. Luego, el material comprimido se rompe, clasifica y lubrica, y las tabletas se preparan por compresión de la manera habitual. El método de compactación con rodillo a menudo se prefiere. Los agentes aglutinantes utilizados en las formulaciones de compactación con rodillo incluyen metilcelulosa o hidroxilmetilcelulosa y pueden producir una buena dureza y friabilidad de la tableta.

En ciertas realizaciones, los comprimidos pueden prepararse por compresión directa. Algunos productos químicos granulares poseen propiedades de flujo libre y cohesivas que les permiten comprimirse directamente en una máquina de tabletas sin la necesidad de granulación húmeda o seca. Para los productos químicos que no poseen esta calidad, se pueden usar excipientes farmacéuticos especiales que imparten las cualidades necesarias para la producción de tabletas por compresión directa. Los excipientes de comprimidos en particular incluyen, por ejemplo: cargas, tales como lactosa secada por pulverización, microcristales de lactosa alfa-monohidratada, mezclas de almidón de azúcar-sacarosa de sacarosa, celulosa microcristalina, maltosa cristalina y fosfato dicálcico; agentes disgregantes, tales como almidón de compresión directa, carboximetilo almidón de sodio, fibras de carboximetilcelulosa reticulada y polivinilpirrolidona reticulada; lubricantes, tales como el searato de magnesio y el talco; y deslizantes, tales como dióxido de silicio ahumado.

En ciertas realizaciones, los comprimidos proporcionados en el presente documento pueden prepararse por moldeo. La base para tabletas moldeadas es generalmente una mezcla de lactosa finamente en polvo con o sin una porción de sacarosa en polvo. En la preparación del relleno, el fármaco se mezcla uniformemente con la base mediante dilución geométrica. La mezcla de polvo se puede humedecer con una mezcla de agua y alcohol solo suficiente para humedecer el polvo de modo que pueda compactarse. La acción solvente del agua sobre una porción de la base de lactosa/sacarosa efectúa la unión de la mezcla de polvo al secarse. La porción de alcohol acelera el proceso de secado.

En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento contienen el análogo de citidina y, opcionalmente, uno o más excipientes para formar un "núcleo de fármaco". Los excipientes opcionales incluyen, por ejemplo, diluyentes (agentes de carga), lubricantes, desintegrantes, rellenos, estabilizantes, tensioactivos, conservantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes aglutinantes, soportes de excipientes, deslizantes, excipientes de mejora de la permeación, plastificantes y similares, por ejemplo, conocido en la técnica. Los expertos en la técnica entenderán que algunas sustancias sirven para más de un propósito en una composición farmacéutica. Por ejemplo, algunas sustancias son aglutinantes que ayudan a mantener un comprimido después de la compresión, pero también son desintegrantes que ayudan a separar el comprimido una vez que llega al lugar de entrega deseado. La selección de excipientes y las cantidades a usar puede ser determinada fácilmente

por el científico de la formulación en base a la experiencia y la consideración de los procedimientos estándar y trabajos de referencia disponibles en la técnica.

5 En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más  
 10 aglutinantes. Se pueden usar aglutinantes, por ejemplo, para impartir cualidades cohesivas a una tableta, y así  
 asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero  
 no se limitan a, almidón (que incluye almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo  
 15 sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por  
 ejemplo, alginato de acacia sódica, polivinilpirrolidona, polímeros celulósicos (incluida la hidroxipropilcelulosa,  
 hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa y similares), veegum,  
 carbómero (p. ej., carbopol), sodio, dextrina, caracoles, etc., aceite vegetal hidrogenado, silicato de magnesio y  
 20 aluminio, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona (por ejemplo, KOLLIDON, PLASDONE), celulosa microcristalina,  
 entre otros. Los agentes aglutinantes también incluyen, por ejemplo, acacia, agar, ácido alginico, cabómeros,  
 carragenina, ftalato de acetato de celulosa, cerutonia, quitosano, azúcar de confitería, copovidona, dextratos,  
 25 dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, glicerilo behenato, goma de guar, hidroxietilo celulosa,  
 hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilo almidón, hipopromelosa, inulina, lactosa, silicato de  
 magnesio y aluminio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, poloxámero, policarbófilo, polidextrosa, óxido de  
 polietileno, polimetilacrilatos, povidona, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, almidón, almidón  
 30 pregelatinizado, ácido esteárico, sucrosa, y zeína. El agente de unión puede ser, en relación con el núcleo del  
 fármaco, en una cantidad de aproximadamente el 2% p/p del núcleo del fármaco; aproximadamente el 4% p/p del  
 núcleo del fármaco, aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 8% p/p del núcleo del  
 fármaco, aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 12% p/p del núcleo del fármaco,  
 35 aproximadamente el 14% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 16% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 18% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 20% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente 22% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 24% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 26% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 28% p/p del núcleo del fármaco,  
 40 aproximadamente el 30% p/p el núcleo del fármaco, aproximadamente el 32% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 34% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 36% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 38% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 40% p/p % p/p del núcleo del fármaco,  
 45 aproximadamente 42% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 44% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 46% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 48% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 50% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 52% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 54% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 56% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 58% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 60% p/p del núcleo del fármaco,  
 50 aproximadamente el 62% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 64% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 66% p/w del núcleo del fármaco; aproximadamente el 68% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 70% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 72% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 74% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 76% p/p del núcleo del fármaco,  
 55 aproximadamente el 78% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 80% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 82% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 84% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente 86% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente 88% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 90% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 92% p/p del núcleo del fármaco,  
 60 aproximadamente el 94% p/p el núcleo del fármaco, aproximadamente el 96% p/p del núcleo del fármaco,  
 aproximadamente el 98% p/p del núcleo del fármaco, o más, si se determina que es apropiado. En ciertas  
 65 realizaciones, un experto en la técnica determina una cantidad adecuada de un aglutinante particular.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más  
 50 diluyentes. Se pueden usar diluyentes, por ejemplo, para aumentar el volumen para que finalmente se proporcione  
 una tableta de tamaño práctico. Los diluyentes adecuados incluyen fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa,  
 celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco, celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL), celulosa  
 microfina, almidón pregelatinizado, carbonato de calcio, sulfato de calcio, dextratos, dextrina, dihidrato de  
 fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, caolín, carbonato de magnesio, óxido de magnesio,  
 55 maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (p. ej., EUDRAGIT), cloruro de potasio, cloruro de sodio, sorbitol y talco,  
 entre otros. Los diluyentes también incluyen, por ejemplo, alginato de amonio, carbonato de calcio, fosfato de calcio,  
 sulfato de calcio, acetato de celulosa, azúcar compresible, azúcar de repostería, dextrina, dextrosa, eritritol,  
 etilcelulosa, fructosa, ácido fúngico, glicerilo palmitoestearato, isomalt, caolín, polinesco lactosa, manitol, carbonato  
 de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, maltosa, triglicéridos de cadena media, celulosa microcristalina,  
 60 celulosa silicificada microcristalina, celulosis potenciada, polietrolina, poliaxtrosa, polietrilacrilatos, simeticona,  
 alginato de sodio, sorbitol, sorbitol almidón pregelatinizado, sacarosa, sulfobutiléter-β-ciclodextrina, talco, tragacanto,  
 trehalosa y xilitol. Los diluyentes se pueden usar en cantidades calculadas para obtener un volumen deseado para  
 una tableta o cápsula; en ciertas realizaciones, se usa un diluyente en una cantidad de aproximadamente 5% o más,  
 65 aproximadamente 10% o más, aproximadamente 15% o más, aproximadamente 20% o más, aproximadamente 22%  
 o más, aproximadamente 24% o más, aproximadamente 26% o más, aproximadamente 28% o más,  
 aproximadamente 30% o más, aproximadamente 32% o más, aproximadamente 34% o más, aproximadamente 36%  
 o más, aproximadamente 38% o más, aproximadamente 40% o más, aproximadamente 42% o más más,

aproximadamente el 44% o más, aproximadamente el 46% o más, aproximadamente el 48% o más, aproximadamente el 50% o más, aproximadamente el 52% o más, aproximadamente el 54% o más, aproximadamente el 56% o más, aproximadamente el 58% o más, aproximadamente el 60% o más, aproximadamente el 62% o más, aproximadamente el 64% o más, aproximadamente el 68% o más, aproximadamente el 70% o más, aproximadamente el 72% o más, aproximadamente el 74% o más, aproximadamente el 76% o más, aproximadamente 78 % o más, aproximadamente 80% o más, aproximadamente 85% o más, aproximadamente 90% o más, o aproximadamente 95% o más, peso/peso, de un núcleo de fármaco; entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90% p/p del núcleo del fármaco; entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% p/p del núcleo del fármaco; entre aproximadamente el 30% y aproximadamente el 70% p/p del núcleo del fármaco; entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 60% p/p del núcleo del fármaco. En ciertas realizaciones, un experto en la técnica determina una cantidad adecuada de un diluyente particular.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más lubricantes. Se pueden usar lubricantes, por ejemplo, para facilitar la fabricación de tabletas; Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. En ciertas realizaciones, los estearatos, si están presentes, representan no más de aproximadamente el 2% en peso del núcleo que contiene el fármaco. Otros ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, laurilo sulfato de magnesio, estearato de magnesio, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, polietilenglicol, benzoato de potasio, benzoato de sodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, estearilo fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de zinc. En realizaciones particulares, el lubricante es estearato de magnesio. En ciertas realizaciones, el lubricante está presente, en relación con el núcleo del fármaco, en una cantidad de aproximadamente el 0,2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 0,4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 0,6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 0,8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1,0% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1,2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1,4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1,6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1,8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2,0% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2,2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2,4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2,6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2,8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 3,0% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 3,5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 4,5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 12% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 14% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 16% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 18% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 20% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 25% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 30% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 35% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 40% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente 10% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 5% p/p del núcleo del fármaco, o entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 3% p/p del núcleo del fármaco. En ciertas realizaciones, un experto en la técnica determina una cantidad adecuada de un lubricante particular.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más desintegrantes. Se pueden usar desintegrantes, por ejemplo, para facilitar la desintegración de la tableta, y pueden ser, por ejemplo, almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados. Los desintegrantes también incluyen, por ejemplo, ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica (por ejemplo, AC-DI-SOL, PRIMELOSA), dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona (por ejemplo, KOLLIDON, POLYPLASDONE), goma de guar, aluminio silicato de aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón sódico (por ejemplo, EX-PLOTAB) y almidón. Los desintegrantes adicionales incluyen, por ejemplo, alginato de calcio, quitosán, docusato de sodio, hidroxipropilcelulosa y povidona. En ciertas realizaciones, el desintegrante está, en relación con el núcleo del fármaco, presente en una cantidad de aproximadamente el 1% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 3% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 9% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 12% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 14% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 16% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 18% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 20% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 22% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 24% p/p w del núcleo del fármaco, aproximadamente el 26% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 28% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 30% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 32% p/p del núcleo del fármaco, superior a aproximadamente el 32% p/p del núcleo del

fármaco, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, o entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 6% p/p del núcleo de la droga. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un desintegrante particular se determina por un experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más estabilizantes. Estabilizadores (también llamados potenciadores de la absorción) se pueden usar, por ejemplo, para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas. Los agentes estabilizantes incluyen, por ejemplo, succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000 (vitamina E TPGS), goma arábiga, albúmina, ácido algínico, estearato de aluminio, alginato de amonio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, bentonita, hidroxitolueno butilado, alginato de calcio, estearato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, car-geenan, ceratonia, dióxido de silicio coloidal, ciclodextrinas, dietanolamina, edetatos, etilcelulosa, palmitoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerina, goma de guar, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, azúcar invertido, lecitina, silicato de aluminio de magnesio, monoetanolamina, pectina, poloxámero, alcohol polivinílico, alginato de potasio, polacrilina de potasio, povidona, galato de propilo, propilenglicol, alginato de propilenglicol, rafinosa, acetato de sodio, alginato de sodio, borinato de sodio, carboximetilo celulosa, estearilo fumarato de sodio, sorbitol, alcohol estílico, sufobutilo-b-ciclodextrina, trehalosa, cera blanca, goma xantana, xilitol, cera amarilla y acetato de zinc. En ciertas realizaciones, el estabilizador está, en relación con el núcleo del fármaco, presente en una cantidad de aproximadamente el 1% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 3% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 9% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 12% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 14% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 16% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 18% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 20% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 22% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 24% p/p w del núcleo del fármaco, aproximadamente el 26% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 28% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 30% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 32% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, o entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco. En ciertas realizaciones, una cantidad adecuada de un estabilizador particular está determinada por un experto en la técnica.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más deslizantes. Se pueden usar deslizantes, por ejemplo, para mejorar las propiedades de flujo de una composición de polvo o granulado o para mejorar la precisión de la dosificación. Los excipientes que pueden funcionar como deslizantes incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, celulosa en polvo, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, dióxido de silicio, almidón, fosfato de calcio tribásico, y talco. En ciertas realizaciones, el deslizante está, en relación con el núcleo del fármaco, presente en una cantidad inferior a aproximadamente el 1% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 1% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 2% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 3% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 4% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 5% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 9% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 12% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 14% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 16% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 18% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 20% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 22% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 24% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 26% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 28% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 30% p/p del núcleo del fármaco, aproximadamente el 32% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 10% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 8% p/p del núcleo del fármaco, entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 7% p/p del núcleo del fármaco, o entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 6% p/p del núcleo del fármaco. En ciertas realizaciones, un experto en la técnica determina una cantidad adecuada de un deslizante particular.

En ciertas realizaciones, las formulaciones proporcionadas en este documento comprenden uno o más potenciadores de la permeación (también llamados, por ejemplo, potenciadores de la permeabilidad). En ciertas realizaciones, el potenciador de la permeación mejora la captación de un análogo de citidina a través de la pared gastrointestinal (por ejemplo, el estómago). En ciertas realizaciones, el potenciador de la permeación altera la velocidad y/o la cantidad del análogo de citidina que entra en el torrente sanguíneo. En realizaciones particulares, se usa d-alfa-tocoferilo polietilenglicol-1000 succinato (Vitamina E TPGS) como un potenciador de la permeación. En

realizaciones particulares, se usan uno o más potenciadores de permeación adecuados, incluyendo, por ejemplo, cualquier potenciador de permeación conocido en la técnica. Los ejemplos específicos de potenciadores de permeación adecuados incluyen, por ejemplo, los que se enumeran a continuación:

5

10

15

20

Nombre del producto	Nombre químico	Ejemplo de Proveedor
Pluronic F 127	Poloxámero F 127	Sigma
Lutrol F 68	Poloxámero 188	BASF
Carbopol 934-P	Carbomer 934-P	Espectro químico
Tween 80	Polisorbato 80	Sigma
Chitosan	Chitosan bajo pes mol.	Aldrich
Ácido cáprico/cápsula de Na	Decanoato de sodio	Sigma
Ácido láurico/Na laur	Dodecanoato de sodio	Sigma
Disodio EDTA	Etilendiamina ácido tetraacético disódico dihidrato	Sigma
Propilenglicol	1, 2 propanodiol	Sigma
CM Celulosa	Carboximetilcelulosa	Sigma
Labrasol	Glicéridos de caprilcaproilo macrogol-8 (mínimo 99%)	Gattefosse Sigma
Dimetilacetamida		
Vitamina E TPGS	Succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol-1000	Eastman
Solutol HS 15	Polietilenglicol 660 12-hidroxiestearato	BASF
Labrafil M 1944 CS (2)	Macroglicéridos de oleilo	Gattefosse

25

Otros potenciadores potenciales de la permeación incluyen, por ejemplo, alcoholes, sulfóxido de dimetilo, monooleato de glicerilo, glicofolol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lanolina, ácido linoleico, ácido mirístico, ácido oleico, ácido de oleilo, alcohol palmítico, éteres de polioxietilenaquilo, 2-pirrolidona, laurilsulfato de sodio y timol.

30

35

40

45

50

55

60

En ciertas realizaciones, el potenciador de la permeación está presente en la formulación en una cantidad en peso, con respecto al peso total de la formulación, de aproximadamente el 0,1%, aproximadamente el 0,2%, aproximadamente el 0,3%, aproximadamente el 0,4%, aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 0,6%, aproximadamente el 0,7%, aproximadamente el 0,8%, aproximadamente el 0,9%, aproximadamente el 1%, aproximadamente el 1,1%, aproximadamente el 1,2%, aproximadamente el 1,3%, aproximadamente el 1,4%, aproximadamente el 1,5%, aproximadamente el 1,6%, aproximadamente el 1,7%, aproximadamente el 1,8%, aproximadamente el 1,9%, aproximadamente el 2%, aproximadamente el 2,1%, aproximadamente el 2,2%, aproximadamente el 2,3%, aproximadamente el 2,4%, aproximadamente el 2,5%, aproximadamente el 2,6%, aproximadamente el 2,7%, aproximadamente el 2,8%, aproximadamente el 2,9%, aproximadamente el 3%, aproximadamente el 3,1%, aproximadamente el 3,2%, aproximadamente el 3,3%, aproximadamente el 3,4%, aproximadamente el 3,5%, aproximadamente el 3,6%, aproximadamente el 3,7%, aproximadamente el 3,8%, aproximadamente el 3,9%, aproximadamente el 4%, aproximadamente el 4,1%, aproximadamente el 4,2%, aproximadamente el 4,3 %, aproximadamente el 4,4%, aproximadamente el 4,5%, aproximadamente el 4,6%, aproximadamente el 4,7%, aproximadamente el 4,8%, aproximadamente el 4,9%, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 5,1% aproximadamente el 5,2%, aproximadamente el 5,3%, aproximadamente el 5,4%, aproximadamente el 5,5%, aproximadamente el 5,6%, aproximadamente el 5,7%, aproximadamente el 5,8%, aproximadamente el 5,9%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 6,1% aproximadamente el 6,2%, aproximadamente el 6,3%, aproximadamente el 6,4%, aproximadamente el 6,5%, aproximadamente el 6,6%, aproximadamente el 6,7%, aproximadamente el 6,8%, aproximadamente el 6,9%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 7,1% aproximadamente el 7,2%, aproximadamente el 7,3%, aproximadamente el 7,4%, aproximadamente el 7,5%, aproximadamente el 7,6%, aproximadamente el 7,7%, aproximadamente el 7,8%, aproximadamente el 7,9%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 8,1% aproximadamente el 8,2%, aproximadamente el 8,3%, aproximadamente el 8,4%, aproximadamente el 8,5%, aproximadamente el 8,6%, aproximadamente el 8,7%, aproximadamente el 8,8%, aproximadamente el 8,9%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 9,1% aproximadamente el 9,2%, aproximadamente el 9,4%, aproximadamente el 9,5%, aproximadamente el 9,6%, aproximadamente el 9,7%, aproximadamente el 9,8%, aproximadamente el 9,9%, aproximadamente el 10%, mayor que aproximadamente el 10%, mayor que aproximadamente el 12%, mayor que aproximadamente el 14%, mayor que aproximadamente el 16%, mayor que aproximadamente el 18%, mayor que aproximadamente el 20%, mayor de aproximadamente el 25%, mayor que aproximadamente el 30%, mayor que aproximadamente el 35%, mayor que aproximadamente el 40%, mayor que aproximadamente el 45%, o mayor que aproximadamente el 50%. En ciertas realizaciones, la cantidad apropiada de un potenciador de permeación adecuado proporcionado en el presente documento está determinada por un experto en la técnica.

65

Sin pretender limitarse a ninguna teoría particular, los potenciadores de la permeación proporcionados en este documento pueden funcionar, entre otros, facilitando (por ejemplo, aumentando la velocidad o el alcance de) el

transporte de un análogo de citidina a través de la pared gastrointestinal. En general, el movimiento a través de la pared gastrointestinal puede ocurrir, por ejemplo: por difusión pasiva, como el movimiento del fármaco a través de una membrana de una manera impulsada únicamente por el gradiente de concentración; difusión mediada por el portador, como el movimiento del fármaco a través de la membrana celular a través de un sistema de transporte especializado integrado en la membrana celular; difusión paracelular, como el movimiento de un fármaco a través de una membrana al pasar, en lugar de a través de, dos células; y la difusión transcelular, como el movimiento de un fármaco a través de la célula. Además, hay numerosas proteínas celulares capaces de prevenir la acumulación intracelular de fármacos mediante el bombeo de un fármaco que ingresa a la célula. Estas son a veces llamadas bombas de flujo de salida. Una de esas bombas de flujo de salida es la que involucra a la glicoproteína P, que está presente en muchos tejidos diferentes del cuerpo (por ejemplo, intestino, membrana placentaria, barrera hematoencefálica). Los potenciadores de la permeación pueden funcionar, entre otros, facilitando cualquiera de los procesos mencionados anteriormente (por ejemplo, aumentando la fluidez de las membranas, abriendo las uniones estrechas entre las células e/o inhibiendo el flujo de salida, entre otros).

En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento que comprenden un análogo de citidina, por ejemplo, 5-azacitidina, están esencialmente libres de un inhibidor de citidina desaminasa (por ejemplo, no comprenden un inhibidor de citidina desaminasa). En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento están esencialmente libres de (por ejemplo, no comprenden) el inhibidor de la citidina desaminasa tetrahidouridina (THU). Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina), en donde las composiciones liberan el análogo de citidina sustancialmente en el estómago luego de la administración oral a un sujeto, y en donde las composiciones son esencialmente libres de (por ejemplo, no comprenden) un inhibidor de la citidina desaminasa (por ejemplo, THU). Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina), en donde las composiciones liberan el análogo de citidina sustancialmente en el estómago después de la administración oral a un sujeto, en donde las composiciones están esencialmente libres de (p. ej., no comprenden) un inhibidor de la citidina desaminasa (p. ej., THU), y en el que las composiciones alcanzan un parámetro biológico particular proporcionado aquí (p. ej., un valor de C<sub>max</sub>, valor T<sub>max</sub> y/o valor AUC determinado). En realizaciones particulares, una composición proporcionada en este documento que está esencialmente libre de un inhibidor de la citidina desaminasa (por ejemplo, THU) comprende, por ejemplo, menos de 200 mg, menos de 150 mg, menos de 100 mg, menos de 50 mg, menos de 25 mg, menos de 10 mg, menos de 5 mg, menos de 1 mg o menos de 0,1 mg del inhibidor de la citidina desaminasa.

#### 4. Agentes terapéuticos adicionales

En realizaciones particulares, las formulaciones orales de análogos de citidina proporcionadas en el presente documento comprenden además una, dos, tres o más sustancias farmacológicamente activas (también denominadas en el presente documento "agentes terapéuticos adicionales", "segundos agentes activos" o similares). En realizaciones particulares, las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento comprenden los agentes terapéuticos adicionales en una cantidad terapéuticamente eficaz. En realizaciones particulares, el análogo de citidina (por ejemplo, azacitidina) y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se formulan conjuntamente en la misma forma de dosificación utilizando métodos de formulación conjunta de ingredientes farmacéuticos activos, incluidos los métodos descritos en el presente documento y los métodos conocidos en la técnica. En otras realizaciones, el análogo de citidina y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se administran conjuntamente en formas de dosificación separadas. Se cree que ciertas combinaciones funcionan sinérgicamente en el tratamiento de enfermedades o trastornos particulares, que incluyen, por ejemplo, tipos de cáncer y ciertas enfermedades y afecciones asociadas con, o caracterizadas por, angiogénesis no deseada o proliferación celular anormal. Las formas de dosis orales análogas de citidina que se proporcionan en este documento también pueden funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y algunos segundos agentes activos se pueden usar para aliviar los efectos adversos asociados con las formas de dosificación orales de análogos de citidina que se proporcionan aquí. En ciertas realizaciones, las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento se administran conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos para proporcionar un efecto de resensibilización en sujetos que lo necesitan. Los agentes terapéuticos adicionales pueden ser, por ejemplo, moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales particulares útiles en las composiciones y métodos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes citotóxicos, antimetabolitos, antifolatos, inhibidores de HDAC (por ejemplo, entinostat, también conocido como SNDX-275 o MS-275; o vorinostat, también conocido como ácido hidroxámico suberoylanilida (SAHA) o N-hidroxi-N'-feniloctanodiamida), agentes de intercalación de ADN, agentes de reticulación de ADN, agentes alquilantes de ADN, agentes de escisión de ADN, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la CDK, inhibidores de JAK, agentes antiangiogénicos, inhibidores de Bcr-Abl, inhibidores de HER2, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de PDGFR, inhibidores de HGFR, inhibidores de IGFR, inhibidores de c-Kit, inhibidores de la vía de Ras, inhibidores de PI3K, inhibidores de la quinasa dirigidos, inhibidores de mTOR, antiestrógenos, anti-andrógenos, inhibidores de acromasa,

análogos de la somatostatina, moduladores de RE, agentes anti-tubulina, alcaloides de la vinca, taxanos, inhibidores de la HSP, antagonistas suavizados, inhibidores de la telomerasa, COX-2 inhibidores, agentes antimetastásicos, inmunosupresores, biológicos como los anticuerpos y terapias hormonales. En realizaciones particulares, el agente terapéutico coadministrado es un compuesto inmunomodulador, por ejemplo, talidomida, lenalidomida o pomalidomida. El agente coadministrado se puede dosificar, por ejemplo, por vía oral o por inyección.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, entre otros, factor de crecimiento hematopoyético, una citoquina, un agente anticanceroso, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), eritropoyetina (EPO), interleucina (IL), interferón (IFN), oblimersen, melfalano, topotecano, pentoxifilina, taxótero, irinotecano, ciprofloxacina, doxorubicina, vincristina, dacarbazina, Ara-C, Vinorelbina, prednisona, ciclofosfamida, bortezomib, trióxido de arsénico. Dichos agentes terapéuticos adicionales son particularmente útiles en los métodos y composiciones descritos en el presente documento que incluyen, pero no se limitan a, aquellos relacionados con el tratamiento del mieloma múltiple.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, un anticuerpo (por ejemplo, rituximab, anti-CD33), factor de crecimiento hematopoyético, citocina, agente contra el cáncer, antibiótico, inhibidor de la cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunosupresor, corticosteroide o un mutante farmacológicamente activo o un derivado de los mismos. Ver, por ejemplo, S. Nand et al., *Leukemia and Lymphoma*, 2008, 49 (11):2141-47 (que describe un estudio de Fase II que involucra la administración de una combinación de hidroxiurea, azacitidina y baja dosis de gemtuzumab ozogamicina a pacientes ancianos con AML y MDS de alto riesgo, y concluyendo que esta combinación parece ser un régimen seguro y eficaz en el tratamiento de la AML y MDS de alto riesgo en este grupo de pacientes). Dichos agentes terapéuticos adicionales son particularmente útiles en los métodos y composiciones descritos en el presente documento que incluyen, pero no se limitan a, los relacionados con el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento.

Los ejemplos de agentes activos de moléculas grandes incluyen, pero no se limitan a, factores de crecimiento hematopoyéticos, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Los agentes activos típicos de moléculas grandes son moléculas biológicas, como las proteínas naturales o artificiales. Las proteínas que son particularmente útiles incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poéticas inmunológicamente activas *in vitro* o *in vivo*. Otros estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides comprometidos en células *in vitro* o *in vivo*. Las proteínas particulares incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox 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; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.

Las proteínas particulares que se pueden usar en los métodos y composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: filgrastim; que se vende en los Estados Unidos con el nombre comercial Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se vende en los Estados Unidos con el nombre comercial Leukine® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se vende en los Estados Unidos con el nombre comercial Epogen® (Amgen Thousand Oaks, CA).

Las formas recombinantes y mutadas de GM-CSF se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. 5.391.485; 5.393.870; y 5.229.496. Las formas recombinantes y mutadas de G-CSF se pueden preparar como se describe en la patente de EE.UU. N<sup>os</sup> 4.810.643; 4.999.291; 5.528.823; y 5.580.755.

Las realizaciones en este documento abarcan el uso de proteínas nativas, naturales y recombinantes. Las realizaciones particulares abarcan mutantes y derivados (por ejemplo, formas modificadas) de proteínas naturales que exhiben, *in vivo*, al menos algo de la actividad farmacológica de las proteínas en las que se basan. Los ejemplos de mutantes incluyen, pero no se limitan a, proteínas que tienen uno o más residuos de aminoácidos que difieren de los residuos correspondientes en las formas naturales de las proteínas. También abarca el término "mutantes" las proteínas que carecen de restos de carbohidratos normalmente presentes en sus formas naturales (por ejemplo, formas no glicosiladas). Los ejemplos de derivados incluyen, pero no se limitan a, derivados pegilados y proteínas de fusión, tales como proteínas formadas mediante la fusión de IgG1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. Ver, por ejemplo, Penichet, ML y Morrison, SL, *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Los anticuerpos que pueden usarse en combinación con formulaciones orales descritas en el presente documento incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Los ejemplos de anticuerpos incluyen, pero no están limitados a, trastuzumab (Herceptin®), rituximab (Rituxan®), bevacizumab (Avastin™), pertuzumab (Omnitarg™), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250. Las formulaciones orales descritas en el presente documento también pueden comprender, combinarse con, o usarse en combinación con anticuerpos anti-TNF-α.

Los agentes activos de moléculas grandes se pueden administrar en forma de vacunas contra el cáncer. Por ejemplo, las vacunas que secretan o causan la secreción de citoquinas como la IL-2, el G-CSF y el GM-CSF se pueden usar en los métodos, composiciones farmacéuticas y kits provistos en este documento. Ver, por ejemplo, Emens, LA, et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 3 (1): 77-84 (2001).



En una realización, el agente terapéutico adicional (por ejemplo, compuesto de molécula grande o compuesto de molécula pequeña) reduce, elimina o evita un efecto adverso asociado con la administración (por ejemplo, administración oral) de un análogo de citidina proporcionado en este documento. Dependiendo del análogo de citidina en particular y de la enfermedad o trastorno que comienza el tratamiento, los efectos adversos pueden incluir, entre otros, anemia, neutropenia, neutropenia febril, trombocitopenia, hepatotoxicidad (por ejemplo, incluyendo, entre otros, hepatotoxicidad en pacientes con preexistencia insuficiencia hepática), creatinina sérica elevada, insuficiencia renal, acidosis tubular renal, hipopotasemia, coma hepática, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, pirexia, leucopenia, diarrea, estreñimiento, ecquimosis, petexia, rigidez, neumonía, debilidad, neumonía, debilidad, insomnio, letargo y disminución de peso, entre otros conocidos en la técnica que se asocian con análogos de citidina particulares.

Al igual que algunas moléculas grandes, se cree que muchos compuestos de moléculas pequeñas son capaces de proporcionar un efecto sinérgico cuando se administran con (por ejemplo, antes, después o simultáneamente) una formulación oral análoga de citidina descrita en el presente documento. Los ejemplos de segundos agentes activos de moléculas pequeñas incluyen, entre otros, agentes anticancerosos, antibióticos, agentes inmunosupresores y esteroides.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidrocloreuro de bisanteno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calterterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib (inhibidor de COX-2); clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; melato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatino; enpromato epipropidina; clorhidrato de epiquicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; iroplatino; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; 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; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcin; mitomicina; mitosper mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfan; 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; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiampirina; tioguanina; tiotepea; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloreuro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; y clorhidrato de zorubicina.

Otros fármacos anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abateraterona 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; antarléix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; 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; bisaziridinilspemina; 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; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano;

dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilo espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselena ecomustina edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; 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; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (por ejemplo, Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas del interferon; interferones; interleucinas; yobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolida; kahalalida F; lamelarina-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipico; compuestos lipófilos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; Lonidamina losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina manostatina A; marimastato; masoprocol; maspina inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteínasa de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramos, erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforilo lípido A + miobacteria celular de la pared sk; mopidamol; agente anticancerígeno mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; NAFterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante del nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense®); O<sup>6</sup>-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracin inductor de citoquinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; acetato de etilo; inhibidores de la fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propilo 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; raltitrexed ramosetron inhibidores de la proteína farnesilo transferasa ras; inhibidores de la ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitucina; romurtida roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; 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; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal superactivo vaactivo; suradista suramina swainsonina; talimustina; metoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilo; inhibidores de la telomerasa; temporquina; tenipósido; tetraclorodecaxida; tetracomina; taliblastina; tiocoralina trombopoyetina; trombopoyetina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etilo etiopurpurina estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina verdinas verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimálámero.

Los agentes terapéuticos adicionales específicos incluyen, pero no se limitan a, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, Gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxótero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

#### 60 **D. Métodos de uso**

Como se describe en el presente documento, ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan formulaciones orales de análogos de citidina útiles en métodos relacionados, por ejemplo, que permiten diferentes cantidades de dosificación y/o periodos de dosificación; proporcionar perfiles farmacocinéticos alternativos, perfiles

farmacodinámicos y/o perfiles de seguridad; permitiendo la evaluación de terapias a largo plazo y/o de mantenimiento; proporcionar regímenes de tratamiento que maximicen la desmetilación y/o la reexpresión de genes; proporcionando regímenes de tratamiento que prolongan la desmetilación continua; proporcionando nuevas indicaciones para análogos de citidina; y/o proporcionar otros beneficios ventajosos potenciales.

5 En realizaciones particulares, los métodos proporcionados en el presente documento implican la administración oral de una formulación que efectúa una liberación inmediata del análogo de citidina. En ciertas realizaciones, el análogo de citidina y uno o más agentes terapéuticos se administran conjuntamente a sujetos para producir un efecto terapéutico sinérgico. El agente coadministrado puede ser un agente terapéutico contra el cáncer que se administra por vía oral o por inyección.

10 En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración oral de una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de citidina. Las indicaciones terapéuticas particulares relacionadas con los métodos proporcionados en este documento se describen en este documento. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del análogo de citidina en la formulación farmacéutica es una cantidad como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz precisa del análogo de citidina en la formulación farmacéutica variará dependiendo de, por ejemplo, la edad, el peso, la enfermedad y/o el estado del sujeto.

15 En realizaciones particulares, los trastornos incluyen, pero no están limitados a, MDS, AML, ALL, CML, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma (incluyendo linfoma no de Hodgkin (NHL) y linfoma de Hodgkin), mieloma múltiple (MM), sarcoma, melanoma, carcinoma, adenocarcinoma, cordoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de células pequeñas), cáncer de testículo, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer de hueso, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de próstata. En una realización particular el trastorno es MDS. En realizaciones particulares, el trastorno es la AML.

20 En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento para tratar trastornos de proliferación celular anormal comprenden administrar análogo de acitidina usando al menos dos de IV, SC y métodos de administración oral. Por ejemplo, los aspectos particulares descritos en este documento proporcionan la administración de un ciclo de tratamiento inicial de un análogo de citidina, tal como, por ejemplo, 5-azacitidina, administrada SC o IV, seguida de ciclos de tratamiento posteriores administrados por vía oral del análogo de citidina. En ciertos aspectos, los ciclos de tratamiento comprenden dosis múltiples administradas a un sujeto que lo necesite durante varios días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o más de 14 días), opcionalmente seguido de vacaciones de dosificación de tratamiento (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o más de 14 días). Los aspectos particulares descritos aquí proporcionan un programa de tratamiento que comprende la administración de SC y/o IV para uno, dos, tres, cuatro, cinco o más ciclos iniciales, seguido de la administración oral para los ciclos subsiguientes. Por ejemplo, un programa de tratamiento que comprende la administración de SC para el ciclo 1, seguido de la administración oral para los ciclos subsiguientes. Los rangos de dosificación y las cantidades adecuadas para los métodos descritos en este documento se proporcionan a lo largo de la memoria. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la dosis de SC es aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>. En ciertos aspectos, la dosis oral es aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 480 mg, o más de aproximadamente 480 mg. En ciertos aspectos, las dosis orales se calculan para alcanzar el 80%, 100% o 120% de SC AUC.

25 En realizaciones particulares, la formulación o las formulaciones que comprenden el análogo de citidina se administran por vía oral una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más de cuatro veces al día. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, comprendiendo la formulación el análogo de citidina que se administra usando un ciclo de tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1.000 mg del análogo de citidina una vez, dos veces, tres o cuatro veces al día durante 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 días. En ciertas realizaciones, el método de tratamiento comprende la administración continua de dosis bajas. En ciertas realizaciones, la formulación que comprende el análogo de citidina que se administra usando un ciclo de tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 300 mg del análogo de citidina dos veces al día durante 7 días. En ciertas realizaciones, la formulación que comprende el análogo de citidina se administra usando un ciclo de tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 300 mg del análogo de citidina dos veces al día durante 14 días. En ciertas realizaciones, la formulación que comprende el análogo de citidina se administra usando un ciclo de tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 300 mg del análogo de citidina tres veces al día durante 7 días. En ciertas realizaciones, la formulación que comprende el análogo de citidina se administra usando un ciclo de tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 300 mg del análogo de citidina tres veces al día durante 14 días. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden administrar una formulación que comprende un análogo de citidina usando uno o más de los ciclos proporcionados en este documento, y repetir

uno o más de los ciclos durante un período de, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, o más de 12 meses.

En ciertas realizaciones, los métodos en este documento comprenden administrar formulaciones orales particulares proporcionadas en este documento para, por ejemplo, superar las limitaciones asociadas con la administración IV o SC de análogos de citidina. Por ejemplo, la administración IV o SC puede limitar la capacidad de administrar un análogo de citidina por períodos más prolongados de forma regular, lo que potencialmente limita la eficacia máxima del análogo de citidina. Debido a las dificultades para cumplir con los rigores de un horario de dosificación prolongado IV o SC, la exposición prolongada a SC o IV a un análogo de citidina puede hacer que los sujetos (por ejemplo, sujetos con citopenias múltiples) dejen de recibir el régimen. Ver, por ejemplo, Lyons, RM, et al., Hematologic Response to Three Alternative Dosing Schedules of Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes, *J. Clin. Oncol.* (2009)(DOI:10.1200/JCO.2008.17.1058). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación oral proporcionada en el presente documento para superar estas u otras limitaciones asociadas con la administración de análogos de citidina SC o IV. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden administrar diariamente a un sujeto una formulación oral proporcionada en este documento para 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más, 18 o más, 19 o más, 20 o más, o 21 o más días.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos que comprenden administrar formulaciones orales de análogos de citidina proporcionados en el presente documento que comprenden administrar el análogo de citidina (por ejemplo, azacitidina) a una dosis más baja durante un período de tiempo más prolongado, en comparación con la administración IV o SC. En realizaciones particulares, tales métodos comprenden administrar citopenias relacionadas con la dosis (incluyendo, por ejemplo, citopenias relacionadas con la dosis asociadas con azacitidina) mediante la administración de una formulación oral proporcionada en este documento. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden administrar una formulación oral proporcionada en este documento para lograr un perfil de seguridad mejorado en comparación con una dosis IV o SC que comprende el mismo análogo de citidina.

Como se describe en el presente documento, ciertas realizaciones proporcionan métodos para el tratamiento mejorado de enfermedades o trastornos particulares mediante la administración de una formulación oral proporcionada en el presente documento, en comparación con la administración IV o SC del análogo de citidina. En realizaciones particulares, ciertos métodos en el presente documento proporcionan la administración de formulaciones orales proporcionadas en el presente documento a dosis más bajas durante períodos de tiempo más prolongados, lo que conduce a una mejor desmetilación. Por ejemplo, ciertos métodos proporcionados en el presente documento comprenden administrar una formulación oral proporcionada en el presente documento para tratar un tumor sólido mientras se evitan ciertos efectos secundarios relacionados con la toxicidad limitante de la dosis asociados con la dosificación del análogo de citidina a través de la administración SC o IV. Un ejemplo de ciertos inconvenientes relacionados con la toxicidad asociados con la administración de un análogo de citidina se describe, por ejemplo, en K. Appleton et al., *J. Clin. Oncol.*, Vol. 25 (29):4603-4609 (2007).

Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno proporcionado en el presente documento administrando por vía oral una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, en la que el tratamiento da como resultado una supervivencia mejorada del sujeto. En ciertas realizaciones, la supervivencia mejorada se mide en comparación con uno o más regímenes de atención convencional. Las realizaciones particulares en el presente documento proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno proporcionado en el presente documento administrando por vía oral una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento, en la que el tratamiento proporciona una eficacia mejorada. En realizaciones particulares, la eficacia mejorada se mide utilizando uno o más puntos finales para ensayos clínicos de cáncer, según lo recomendado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Por ejemplo, la FDA proporciona Guidance for Industry sobre puntos finales de ensayos clínicos para la aprobación de medicamentos contra el cáncer y productos biológicos (<http://www.fda.gov/CBER/gdlns/clintrialend.htm>). Los puntos finales de la FDA incluyen, pero no se limitan a, supervivencia general, puntos finales basados en evaluaciones de tumores tales como (i) supervivencia libre de enfermedad (ii) tasa de respuesta objetiva, (iii) tiempo de progresión y supervivencia libre de progresión y (iv) falla en el tiempo a tratamiento. Puntos finales que implican puntos finales de síntomas pueden incluir puntos finales de síntomas específicos como (i) tiempo hasta la progresión de los síntomas de cáncer y (ii) un punto final de síntomas compuestos. Los biomarcadores analizados a partir de sangre o fluidos corporales también pueden ser útiles para determinar el manejo de la enfermedad.

En ciertas realizaciones, los métodos para tratar trastornos de proliferación celular anormal comprenden la administración oral de una formulación de un análogo de citidina con alimentos. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden administrar por vía oral una formulación de un análogo de citidina sin alimento. En ciertas realizaciones, los parámetros farmacológicos (por ejemplo, Cmax, Tmax) dependen del estado alimentado del sujeto. En ciertas realizaciones, la formulación del análogo de citidina se administra por vía sublingual.

En ciertas realizaciones, el análogo de citidina, 5-azacitidina, no se coadministra con un inhibidor de la citidina desaminasa. En ciertas realizaciones, la formulación oral que comprende un análogo de citidina como se proporciona en el presente documento no se coadministra con THU. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno proporcionado en este documento que comprende la administración oral de un análogo de citidina proporcionado en este documento (5-azacitidina) para liberar sustancialmente en el estómago, en donde los métodos logran un parámetro biológico particular proporcionado en este documento (por ejemplo, un particular El valor de la Cmax, el valor de Tmax y/o el valor de AUC proporcionado en el presente documento), y en el que los métodos comprenden no administrar conjuntamente un inhibidor de la citidina desaminasa con el análogo de la citidina. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno proporcionado aquí comprende administrar por vía oral un análogo de citidina proporcionado en este documento (5-azacitidina) para liberar sustancialmente en el estómago, en donde los métodos evitan los efectos adversos asociados con la administración de un inhibidor de citidina desaminasa (por ejemplo, THU) al no administrar conjuntamente el inhibidor de citidina desaminasa con el análogo de citidina. En realizaciones particulares, se coadministra un inhibidor de la citidina desaminasa (por ejemplo, THU) con el análogo de citidina en una cantidad de, por ejemplo, menos de aproximadamente 500 mg/d, menos de aproximadamente 200 mg/d, menos de aproximadamente 150 mg/d, menos de aproximadamente 100 mg/d, menos de aproximadamente 50 mg/d, menos de aproximadamente 25 mg/d, menos de aproximadamente 10 mg/d, menos de aproximadamente 5 mg/d, menos de aproximadamente 1 mg/d, o menos de aproximadamente 0,1 mg/d.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden tratar un trastorno proporcionado en el presente documento, que incluye un trastorno hematológico, administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. En realizaciones particulares, las formas de dosificación oral proporcionadas en el presente documento que comprenden 5-azacitidina se usan para tratar sujetos que tienen trastornos hematológicos. Los trastornos hematológicos incluyen, por ejemplo, un crecimiento anormal de las células sanguíneas que puede conducir a cambios displásicos en las células sanguíneas y neoplasias malignas hematológicas, como varias leucemias. Los ejemplos de trastornos hematológicos incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APML), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LCL), síndromes mielodisplásicos (MDS), y anemia de células falciformes, entre otros. Otros trastornos que pueden tratarse utilizando los métodos proporcionados en este documento incluyen, por ejemplo, mieloma múltiple (MM) y linfoma no Hodgkin (LNH).

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en la presente comprenden tratar la AML administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. La AML es el tipo más común de leucemia aguda que se presenta en adultos. Varios trastornos genéticos hereditarios y estados de inmunodeficiencia se asocian con un mayor riesgo de AML. Estos incluyen trastornos con defectos en la estabilidad del ADN, que conducen a roturas cromosómicas aleatorias, como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi, parientes Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia y agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden tratar APML administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesita. APML representa un subgrupo distinto de AML. Este subtipo se caracteriza por blastos promielocíticos que contienen la translocación cromosómica 15; 17. Esta translocación conduce a la generación de la transcripción de fusión que comprende el receptor de ácido retinoico y una secuencia de PML.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento comprenden tratar la LLA administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. La ALL es una enfermedad heterogénea con características clínicas distintas que se muestran en varios subtipos. Se han demostrado anomalías citogenéticas recurrentes en la ALL. La anomalía citogenética más común es la translocación 9; 22. El cromosoma Filadelfia resultante representa un mal pronóstico del sujeto.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden tratar la CML administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. La CML es un trastorno mieloproliferativo clonal de una célula madre pluripotente. La CML se caracteriza por una anomalía cromosómica específica que involucra la translocación de los cromosomas 9 y 22, creando el cromosoma Filadelfia. La radiación ionizante está asociada con el desarrollo de la CML.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden tratar MDS administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el MDS incluye uno o más de los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico: anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anillados (si se acompaña de neutropenia o trombocitopenia o requiere transfusiones), anemia refractaria con blastos en exceso, anemia refractaria con blastos en exceso en la transformación, y leucemia mielomonocítica crónica. En ciertos aspectos, el MDS es un MDS de mayor riesgo. En ciertos aspectos, los métodos descritos en este documento comprenden administrar una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite para aumentar la supervivencia (por ejemplo, prolongar la vida) de un sujeto con MDS.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden tratar el NHL administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de tumores malignos del sistema linfoide. De acuerdo con la clasificación de la OMS de tumores hematológicos y linfoides, estas enfermedades se clasifican como neoplasias de células B y células T. Los linfomas de células B representan aproximadamente el 90% de todos los linfomas, y las dos entidades de enfermedad histológicas más comunes son el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes. Aproximadamente de 55.000 a 60.000 casos nuevos de NHL se diagnostican anualmente en los EE.UU. Véase, por ejemplo, Ansell; SM, et al., Mayo Clin. Proc., 2005, 80 (8):1087-97.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden tratar MM administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. El mieloma múltiple es una de las neoplasias malignas hematológicas más comúnmente diagnosticadas. En 2007, solo en los EE.UU., Hubo aproximadamente 20.000 nuevos casos de MM y 10.000 muertes debido a MM. La enfermedad se caracteriza, entre otras cosas, por una acumulación de células plasmáticas malignas en la médula ósea, que puede conducir a la sobreproducción de una inmunoglobulina, por ejemplo, una inmunoglobulina monoclonal G o A. Estas inmunoglobulinas, también conocidas como paraproteínas, pueden detectarse en la orina y sangre de pacientes con MM. Las consecuencias de la MM incluyen la anemia, el desarrollo de lesiones óseas destructivas y la insuficiencia renal. Ver, por ejemplo, Rao, KV, American Journal of Health-System Pharmacy, 2007,64 (17):1799-1807.

En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados comprenden tratar la CLL administrando una forma de dosificación oral que comprende un análogo de citidina a un sujeto que lo necesite. El linfoma linfocítico crónico (LLC) es una neoplasia maligna de los linfocitos B maduros y es la neoplasia linfoide más prevalente en los EE.UU. La clasificación de la OMS de grupos de neoplasias linfocíticas B malignidades de células B según la presunta contraparte normal de las células malignas. La CLL se diagnostica mediante análisis inmunofenotípico de linfocitos de la sangre, la médula ósea o los ganglios linfáticos. Ver, por ejemplo, Zent, CS, et al., Current Oncology Reports, 2007, 9:345-52.

Ciertas realizaciones en este documento proporcionan métodos para administrar un análogo de citidina a un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una formulación oral que comprende un análogo de citidina. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan un método para mejorar la biodisponibilidad oral de un análogo de citidina en un sujeto. Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan un método para aumentar la biodisponibilidad oral de un análogo de citidina que comprende administrar por vía oral una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento. En ciertos métodos proporcionados en el presente documento, una composición farmacéutica proporcionada en este documento se administra por vía oral a un sujeto, entra en contacto con los fluidos biológicos del cuerpo del sujeto y se absorbe en el tracto gastrointestinal superior, como por ejemplo, sustancialmente en el estómago.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan un método para lograr un valor de exposición particular proporcionado en el presente documento administrando una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) proporcionado en el presente documento. Ciertas realizaciones en este documento proporcionan un método para alcanzar un valor de biodisponibilidad oral particular proporcionado en este documento mediante la administración de una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) proporcionado en este documento. Ciertas realizaciones en este documento proporcionan un método para lograr un valor de AUC particular proporcionado en este documento mediante la administración de una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) proporcionado en este documento. Ciertas realizaciones en este documento proporcionan un método para lograr un valor de Cmax particular proporcionado en este documento mediante la administración de una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) proporcionado en este documento. Ciertas realizaciones en este documento proporcionan un método para lograr un valor Tmax particular proporcionado en este documento mediante la administración de una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) proporcionado en este documento.

Ciertas realizaciones en el presente documento proporcionan métodos para tratar una afección que implica una proliferación celular no deseada o no controlada mediante la administración de una formulación oral que comprende un análogo de citidina (5-azacitidina) como se proporciona en el presente documento. Tales afecciones incluyen, por ejemplo, tumores benignos, varios tipos de cánceres, como tumores primarios y metástasis tumorales, y trastornos hematológicos (por ejemplo, leucemia, síndrome mielodisplásico y anemia falciforme).

En ciertas realizaciones, las células en un tumor benigno retienen sus características diferenciadas y no se dividen de manera completamente descontrolada. Un tumor benigno puede estar localizado y/o ser no metastásico. Los tipos específicos de tumores benignos que pueden tratarse usando los métodos, composiciones y formulaciones proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma de la vía biliar, cistanoma de la vía biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia nodular

regenerativa, tracoma y granulomas piógenos.

En ciertas realizaciones, las células en un tumor maligno se vuelven indiferenciadas, no responden a las señales de control de crecimiento del cuerpo y/o se multiplican de manera incontrolada. El tumor maligno puede ser invasivo y capaz de propagarse a sitios distantes (metástasis). Los tumores malignos se pueden dividir en dos categorías: primarios y secundarios. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el que se encuentran. Un tumor secundario, o metástasis, es un tumor que se origina en otra parte del cuerpo pero ahora se ha propagado a un órgano distante. Las rutas comunes para la metástasis son el crecimiento directo en estructuras adyacentes, propagación a través de los sistemas vasculares o linfáticos, y el seguimiento a lo largo de los planos tisulares y los espacios corporales (líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo, etc.).

La metilación puede llevar al silenciamiento de los genes críticos para el control celular (es decir, el silenciamiento del gen epigenético) y puede ser un evento temprano en el desarrollo de tumores malignos que incluyen, por ejemplo, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. Ver, por ejemplo, MV Brock et al., *N Engl. J Med.* 2008, 358 (11): 1118-28; PM Das et al., *Mol. Cancer*, 2006, 5 (28); G. Gifford y otros, *Clin. Cancer Res.*, 2004, 10:4420-26; JG Herman y otros, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349:2042-54; AM Jubb et al., *J. Pathology*, 2001, 195:111-34. Por consiguiente, los métodos en este documento proporcionan el uso de formulaciones orales proporcionadas en este documento para prevenir o revertir el silenciamiento de genes epigenéticos, por ejemplo, al revertir la metilación anormal del ADN. En realizaciones específicas, las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento se utilizan para la intervención temprana para prevenir el desarrollo de cáncer en pacientes con riesgo de desarrollar cáncer, por ejemplo, poliposis familiar o cáncer de pulmón, en donde una causa del cáncer es el silenciamiento del gen epigenético. En realizaciones particulares, dicha intervención temprana no sería práctica por otros medios que no sean la administración oral (p. ej., administración IV o SC). En realizaciones específicas, las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento se utilizan para la intervención temprana para prevenir la recurrencia del cáncer en pacientes con riesgo de recaída temprana, por ejemplo, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón no microcítico. En ciertas realizaciones, la intervención temprana se logra a través de programas de dosificación oral prolongados, utilizando formulaciones y/o métodos como se describe en este documento. Ciertas realizaciones proporcionan métodos para administrar las formulaciones orales proporcionadas en el presente documento para revertir el efecto del silenciamiento génico, por ejemplo, en pacientes con riesgo de silenciamiento génico debido a cambios epigenéticos. En realizaciones particulares, los métodos proporcionados en el presente documento comprenden además la administración de un compuesto inhibidor de HDAC (por ejemplo, para restaurar la cromatina a una configuración transcripcionalmente activa después de revertir la metilación anormal del ADN). En realizaciones particulares, el compuesto inhibidor de HDAC es entinostat (SNDX-275; anteriormente MS-275), un inhibidor oral de HDAC que actúa sinérgicamente con terapias dirigidas y es selectivo para las isoformas 1, 2 y 3 de HDAC relevantes para el cáncer. En realizaciones particulares, se logra un efecto sinérgico al coadministrar 5-azacitidina y un inhibidor de HDAC (por ejemplo, etinostat) para el tratamiento de tumores sólidos (por ejemplo, NSCLC) o neoplasias hematológicas (por ejemplo, MDS, CMMoL o AML).

En ciertas realizaciones, los tipos específicos de cánceres o tumores malignos, ya sean primarios o secundarios, que pueden tratarse utilizando los métodos, composiciones y formulaciones que se proporcionan en este documento incluyen, por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer cerebral, cáncer de laringe, vesícula biliar, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, suprarrenales, tejido neural, cabeza y cuello, colon, estómago, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas de tipo ulcerante y papilar, carcinoma metastásico de la piel, sarcoma de osteo, sarcoma de Ewing, sarcoma de células del veticulum, mieloma, tumor de células gigantes, cálculos biliares, tumor de células de islote, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, tumor de células pilosas, adenoma, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuronas de la mucosa, ganglioneuromas intestinales, tumor del nervio corneal hiperplásico, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilm seminoma, tumor ovárico, tumor leiomioma, displasia cervical y carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, meduloblastoma, sarcoma de tejidos blandos, carcinoide maligno, lesión cutánea tóxica, micosis fungoides, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitemia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, leucemias, linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides y otros carcinomas y sarcomas.

Los métodos, composiciones y formulaciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para tratar la proliferación celular anormal debida a, por ejemplo, lesiones en el tejido corporal durante la cirugía para una variedad de procedimientos quirúrgicos, que incluyen, por ejemplo, cirugía de articulaciones, cirugía intestinal y cicatrización queloides. Las respuestas proliferativas asociadas con el trasplante de órganos que pueden tratarse utilizando los métodos, composiciones y formulaciones proporcionadas en este documento incluyen aquellas respuestas proliferativas que contribuyen a posibles rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante del corazón, pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), hígado, riñón y otros órganos u órganos del cuerpo.

En ciertas realizaciones, la cantidad del análogo de citidina en las formulaciones proporcionadas en este documento, los métodos de administración de los mismos, o los métodos de tratamiento como se exponen en este documento, es una cantidad de dosis específica como se proporciona en este documento. En ciertas realizaciones, las dosis orales de azacitidina, los métodos de administración de las mismas, o los métodos de tratamiento de la por lo menos una afección, incluidas MDS y AML, pueden variar, por ejemplo, entre aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día, entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día, entre aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día, o entre aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>/día y aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>/día. En ciertas realizaciones, las dosis particulares son, por ejemplo, aproximadamente 120 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 140 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 150 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 180 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 220 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 240 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 250 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 260 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 280 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 300 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 320 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 350 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 380 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 450 mg/m<sup>2</sup>/día, o aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día.

Se pueden usar biomarcadores apropiados para determinar o predecir el efecto de las composiciones farmacéuticas que comprenden análogos de citidina en el estado de la enfermedad y para proporcionar una guía para el programa de dosificación. Por ejemplo, los aspectos particulares descritos aquí proporcionan un método para determinar si un paciente diagnosticado con MDS tiene una probabilidad mayor de obtener un mayor beneficio del tratamiento con una composición farmacéutica que comprende un análogo de citidina mediante la evaluación del estado de metilación del ácido nucleico del paciente. El análogo de la citidina es azacitidina. En aspectos particulares, el ácido nucleico es el ADN o ARN. En aspectos particulares, el mayor beneficio es un beneficio general de supervivencia. En aspectos particulares, el estado de metilación se examina en uno o más genes, por ejemplo, genes asociados con MDS o AML. Los aspectos específicos incluyen métodos para determinar si los niveles basales de metilación del ADN influyen en la supervivencia general en pacientes con SMD (por ejemplo, SMD de alto riesgo) tratados con azacitidina. Los aspectos específicos proporcionan métodos para determinar si los niveles de metilación del promotor genético influyen en la supervivencia general en pacientes con MDS (por ejemplo, MDS de mayor riesgo).

También se describen métodos para evaluar la influencia de la metilación del gen en la supervivencia prolongada en pacientes con MDS (por ejemplo, MDS de mayor riesgo). En aspectos particulares, dicha evaluación se usa para predecir la supervivencia general en pacientes con MDS (por ejemplo, MDS de mayor riesgo), por ejemplo, durante el tratamiento con una composición farmacéutica que comprende un análogo de citidina, como se proporciona en el presente documento. En aspectos particulares, dicha evaluación se utiliza para la toma de decisiones terapéuticas. En aspectos específicos, la toma de decisiones terapéuticas incluye la planificación o el ajuste del tratamiento de un paciente, por ejemplo, el régimen de dosificación, la cantidad y/o la duración de la administración del análogo de citidina.

Ciertos aspectos proporcionan métodos para identificar pacientes individuales diagnosticados con MDS que tienen una mayor probabilidad de obtener un beneficio de supervivencia global del tratamiento con análogos de citidina, utilizando el análisis de los niveles de metilación, por ejemplo, en particular los genes. En aspectos específicos, los niveles más bajos de metilación del ácido nucleico se asocian con una mayor probabilidad de obtener una mejor supervivencia general después del tratamiento con azacitidina. En aspectos particulares, el aumento de la probabilidad de obtener una mejor supervivencia general después del tratamiento es al menos un 5% más probable, al menos un 10% más probable, al menos un 20% más probable, al menos un 30% más probable, al menos un 40% más probable, al menos 50% más probable, al menos 60% más probable, al menos 70% más probable, al menos 80% más probable, al menos 90% más probable, al menos 90% más probable, al menos 100% más probable, al menos 125% más probable, al menos 150% más probable, al menos 175% más probable, al menos 200% más probable, al menos 250% más probable, al menos 300% más probable, al menos 400% más probable, o al menos 500% más probable de obtener una supervivencia global mejorada después del tratamiento, por ejemplo, usando una composición farmacéutica que comprende un análogo de citidina como se proporciona en este documento. En aspectos particulares, la mayor probabilidad de obtener una mejor supervivencia general después del tratamiento es una mayor probabilidad en comparación con la probabilidad promedio de una población de comparación particular de pacientes diagnosticados con SMD. En aspectos específicos, la población de comparación es un grupo de pacientes clasificados con un subtipo mielodisplásico particular, como se describe en este documento. En un aspecto, la población de comparación consiste en pacientes con MDS de mayor riesgo. En aspectos particulares, la población de comparación consiste en un subgrupo citogenético IPSS particular.

El estado de hipermetilación del ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN) se puede determinar por cualquier método conocido en la técnica. El estado de la hipermetilación del ADN se puede determinar utilizando los aspirados de médula ósea de pacientes diagnosticados con MDS, por ejemplo, utilizando PCR cuantitativa específica de metilación en tiempo real ("qMSP"). El análisis de metilación puede implicar la conversión con bisulfito del ADN genómico. Por ejemplo, el tratamiento con bisulfito del ADN se utiliza para convertir los sitios CpG no metilados en UpG, dejando los sitios CpG metilados intactos. Ver, por ejemplo, Frommer, M., et al., Proc. Nat'l Acad. SCI. EE.UU. 1992, 89:1827-31. Se pueden usar kits disponibles comercialmente para dicho tratamiento con bisulfito.



Para facilitar la PCR de metilación, los cebadores se diseñan como se conoce en la técnica, por ejemplo, los cebadores externos que amplifican el ADN independientemente del estado de metilación y los cebadores anidados que se unen a secuencias metiladas o no metiladas dentro de la región amplificada por la primera PCR. Véase, por ejemplo, Li et al., *Bioinformatics* 2002, 18:1427-31. Se diseñan probones, por ejemplo, sondas que se unen al ADN tratado con bisulfito independientemente del estado de metilación. La metilación de CpG se detecta, por ejemplo, después de la amplificación por PCR de ADN tratado con bisulfito utilizando cebadores externos. El producto amplificado de la reacción de PCR inicial sirve como plantilla para la reacción de PCR anidada utilizando cebadores específicos de metilación o cebadores no específicos de metilación. Se establece una curva estándar para determinar el porcentaje de metilado. Moléculas en una muestra particular. Los métodos para detectar la metilación del ácido nucleico (p. ej., la metilación del ARN o ADN) son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Laird, PW, *Nature Rev. Cancer* 2003, 3:253-66; Belinsky, SA, *Nature Rev. Cancer* 2004, 4:1-11.

Los análisis estadísticos se realizan para evaluar la influencia de niveles de metilación particulares con el beneficio potencial del tratamiento con una composición farmacéutica particular que comprende un análogo de citidina. Se evalúa la influencia de la metilación en la supervivencia general, por ejemplo, utilizando modelos de riesgos proporcionales de Cox y la metodología de Kaplan-Meier (KM).

Cualquier gen asociado con MDS y/o AML puede examinarse para determinar su estado de metilación en un paciente. Los genes particulares incluyen, pero no están limitados a *CKDN2B (p15)*, *SOCS1*, *CDH1 (E-cadherina)*, *TP73* y *CTNNA1 (alfa-catenina)*. Los genes particulares asociados con MDS y/o AML, que serían adecuados para uso en los métodos descritos aquí, son conocidos en la técnica.

#### 1. Métodos que comprenden la administración conjunta de uno o más agentes terapéuticos adicionales con las formulaciones orales descritas aquí

Ciertas realizaciones en este documento proporcionan métodos para tratar enfermedades o trastornos descritos en este documento, en los que los métodos comprenden la administración conjunta de una formulación oral descrita en este documento (como, por ejemplo, una formulación oral que comprende 5-azacitidina) con uno o más agentes terapéuticos adicionales (como, por ejemplo, un agente terapéutico contra el cáncer) para producir un efecto terapéutico sinérgico. Los agentes terapéuticos coadministrados particulares útiles en los métodos descritos en este documento se describen a lo largo de la memoria descriptiva. En realizaciones particulares, el agente terapéutico adicional se coadministra en una cantidad que es una cantidad terapéuticamente eficaz. En realizaciones particulares, el agente terapéutico adicional se coadministra en una forma de dosificación separada de la forma de dosificación análoga de citidina con la que se coadministra. En realizaciones particulares, el agente terapéutico adicional se coadministra en una forma de dosificación (por ejemplo, una única forma de dosificación unitaria) junto con el análogo de citidina con el que se coadministra. En tales casos, el análogo de citidina (por ejemplo, azacitidina) y el agente terapéutico adicional pueden coformularse juntos en la misma forma de dosificación usando métodos de coformulación de ingredientes farmacéuticos activos, incluidos los métodos descritos en este documento y los métodos conocidos en la técnica.

Las siguientes divulgaciones se mencionan aquí: (1) Resumen del póster de 2008 ASCO por BS Skikne, MR Ward, A. Nasser, L. Aukerman, G. Garcia-Manero; y (2) G. Garcia-Manero, ML Stoltz, MR Ward, H. Kantarjian y S. Sharma, *Leukemia*, 2008, 22, 1680-84.

## **VII. EJEMPLOS**

### **A. Ejemplo 1**

Las tabletas de 5-azacitidina se fabricaron usando compresión directa de la tableta seguida de un recubrimiento de película de sellado opcional y/o un revestimiento de película entérica, como se describe a continuación. La **Tabla 3** enumera los excipientes utilizados en cada una de las formulaciones de tabletas. La **Tabla 4** describe la composición de la fórmula de los comprimidos usando pesos. La **Tabla 5** describe la composición de la fórmula de los comprimidos usando porcentajes.

La formulación 1 se fabricó sin la etapa de recubrimiento con sellado, lo que puede haber dado como resultado un recubrimiento entérico que contenía un recubrimiento entérico "permeable". El talco solo se usó en la suspensión de recubrimiento entérico para la Formulación 1.

A excepción de la Formulación 1, se usó una mezcla común con 20% de carga de fármaco de 5-azacitidina para fabricar todos los comprimidos. Se añadió TPGS de vitamina E (succinato de d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000) a algunas de las formulaciones para mejorar la absorción de 5-azacitidina. La vitamina E TPGS no se usó en la Formulación 6.

Las tabletas se fabricaron usando el proceso descrito en la Figura 1, excepto por la Formulación 1 (que no se sometió a la etapa de sellado-recubrimiento). Las Formulaciones 3 y 6 no se sometieron a la etapa de

recubrimiento de película entérica, y la Formulación 6 no contenía vitamina E TPGS. El proceso se describe generalmente como sigue:

El manitol, la celulosa microcristalina silicificada, la crospovidona, el estearato de magnesio y la azacitidina se seleccionaron individualmente para asegurar la desagregación de cualquier aglomerado. La vitamina E TPGS se fundió en un recipiente de acero inoxidable al que luego se añadió una porción de la celulosa microcristalina silicificada (no hecha en la Formulación 6). La Vitamina E TPGS - mezcla de celulosa microcristalina silicificada se dejó enfriar y luego se cribó. Azacitidina, vitamina E TPGS: mezcla de celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina silicificada restante, manitol y crospovidona se mezclaron en un mezclador en V. Se añadió estearato de magnesio al mezclador en V seguido de un mezclado adicional. La mezcla resultante se comprimió en tabletas utilizando herramientas cóncavas estándar.

La hidroxipropilcelulosa se dispersó en etanol. La preparación de hidroxipropilcelulosa se usó para recubrir por pulverización los núcleos de los comprimidos para preparar comprimidos recubiertos con sellado.

Se dispersaron EUDRAGIT y citrato de trietilo en un sistema de disolvente mixto isopropanol - acetona. Se utilizó una preparación de EUDRAGIT - citrato de trietilo para recubrir por pulverización la tableta recubierta con sello.

**TABLA 3: Componentes de las tabletas de azacitidina**

Componente	Función	Calidad estandar
Azacitidina	API	En casa
Manitol	Agente de carga	USP
Celulosa microcristalina silicificada	Agente de unión	NF
d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato (Vitamina E TPGS)	Mejorador de permeación	NF
Polivinilo Polipirrolidona (Crospovidona)	Disintegrante	NF
Estearato de magnesio	Lubricante	NF
Hidroxipropilcelulosa	Recubrimiento de película de sellado	NF
Etanol <sup>a</sup>	Solvente de recubrimiento	USP
Copolímero de ácido metacrílico (Eudragit S100, Eudragit LIDO-55 o Eudragit L100)	Recubrimiento de película entérica	NF
Citrato de trietilo	Plastificante	NF
Talc	Antiaglomerante	USP
Isopropanol <sup>a</sup>	Solvente de recubrimiento	USP
Acetona	Solvente de recubrimiento	NF
<sup>a</sup> Retirado durante el procesamiento (utilizado como solvente para polímeros de recubrimiento de película).		

TABLA 4: Composición de la fórmula de tabletas de azacitidina (peso)

Componente	Cantidad por unidad de tableta (mg)					
	Formulación N°1 Recubrimiento de Leaky (pH > 7,0)	Formulación N°2 Recubrimiento entérico (pH > 7,0)	Formulación N°3 Liberación inmediata c/ vitamina E	Formulación N°4 Recubrimiento entérico (pH > 5,0)	Formulación N°5 Recubrimiento entérico (pH > 5,5)	Formulación N°6 Liberación inmediata sin vitamina E
Azacitidina <sup>a</sup>	20.0	20.0	60.0	60.0	60.0	60.0
Manitol, USP	59.7	43.2	129.6	129.6	129.6	135.6
Celulosa micro- cristalina silicifi- cada, NF	13.9	30.0	90.0	90.0	90.0	90.0
Crospovidona, NF	2.8	3.0	9.0	9.0	9.0	9.0
Estearato de magnesio, NF	1.6	1.8	5.4	5.4	5.4	5.4
Vitamina E TPGS, NF	2.0	2.0	6.0	6.0	6.0	0
Total de tableta de núcleo	100.0	100.0	300.0	300.0	300.0	300.0
Celulosa de hidroxipropilo, ND	N/A	4.0	12.0	12.0	12.0	12.0
Etanol <sup>b</sup>	N/A	-	-	-	-	-
Total de tableta recubierta con sellado	N/A	104.0	312.0	312.0	312.0	312.0
Eudragit S-100	3.7 - 5.9	7.0 -8.0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L 100-55	N/A	N/A	N/A	21.8 - 25.0	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	28.1 - 31.2	N/A
Citrato de trietilo	0.3 - 0.5	1.0 - 2.0	N/A	3.0 - 6.0	3.0-6.0	N/A
Talc	1.0 - 1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Isopropanol <sup>b</sup>	-	-	N/A	-	-	N/A
Acetona <sup>b</sup>	-	-	N/A	-	-	N/A

(Continuado)

Componente	Cantidad por unidad de tableta (mg)					
	Formulación N°1 Recubrimiento de Leaky (pH > 7,0)	Formulación N°2 Recubrimiento entérico (pH > 7,0)	Formulación N°3 Liberación inmediata c/ vitamina E	Formulación N°4 Recubrimiento entérico (pH > 5,0)	Formulación N°5 Recubrimiento entérico (pH > 5,5)	Formulación N°6 Liberación inmediata sin vitamina E
<b>Peso total teórico</b>	106.5	113.0	312.0	335.4	341.64	312.0

<sup>a</sup>Asumir pureza al 100%.  
<sup>b</sup>Eliminar durante procesamiento.

TABLA 5: Composición de la fórmula de tabletas de azacitidina (porcentaje)

Componente	Cantidad por unidad de tableta (mg)					
	Formulación N°1 Recubrimiento de Leaky (pH > 7,0)	Formulación N°2 Recubrimiento entérico (pH > 7,0)	Formulación N°3 Liberación inmediata c/ vitamina E	Formulación N°4 Recubrimiento entérico (pH > 5,0)	Formulación N°5 Recubrimiento entérico (pH > 5,5)	Formulación N°6 Liberación inmediata sin vitamina E
Azacitidina <sup>a</sup>	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Manitol, USP	59.7	43.2	43.2	43.2	43.2	45.2
Celulosa micro- cristalina silicifi- cada, NF	13.9	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
Crospovidona, NF	2.8	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Estearato de magnesio, NF	1.6	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
Vitamina E TPGS, NF	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0
Total de tableta de núcleo	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Celulosa de hidroxipropilo, ND	N/A	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Etanol <sup>b</sup>	N/A	-	-	-	-	-
Total de tableta recubierta con sellado		104.0	104.0	104.0	104.0	104.0
Eudragit S-100	3.7 - 5.9	7.0 -8.0	N/A	N/A	N/A	N/A
Eudragit L 100-55	N/A	N/A	N/A	7.0 -8.0	N/A	N/A
Eudragit L 100	N/A	N/A	N/A	N/A	9.0-10.0	N/A
Citrato de trietilo	0.3 - 0.5	1.0 - 2.0	N/A	1.0 - 2.0	1.0 - 2.0	N/A
Talc	1.0 - 1.6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Isopropanol <sup>b</sup>	-	-	N/A	-	-	-
Acetona <sup>b</sup>	-	-	N/A	-	-	-

<sup>a</sup>Asumir pureza al 100%.<sup>b</sup>Eliminar durante procesamiento.

**B. Ejemplo 2**

Se realizaron estudios para evaluar el efecto del recubrimiento de película acuosa sobre la degradación hidrolítica de azacitidina. Las tabletas de azacitidina se recubrieron con una película usando solventes de base acuosa sin afectar los niveles de degradación. Como se muestra en la Tabla 6, no se observaron niveles significativos de productos de degradación de azacitidina después del recubrimiento con película acuosa.

**TABLA 6. Efecto del recubrimiento de película acuosa sobre azacitidina**

Prueba	Tableta de núcleo no recubierta	Tableta recubierta
Ensayo (% Reivindicación de etiqueta)	Ave=103,1	Ave=99,6
Sustancias relacionadas (% Área)		
N-Formilguanilribosilurea	0,2	0,1
Guanilribosilurea	0,7	0,7
No especificado	ND	ND
Total	0,9	0,8
Contenido de humedad (% p/p)	NMT 2,5	2,2

ND = No detectado; NMT = No más que

**C. Ejemplo 3**

Como se describe en el Ejemplo 1, las siguientes seis formulaciones, descritas en la Tabla 7 y en otras partes de la presente especificación, se prepararon y utilizaron en estudios clínicos como se describe en los siguientes ejemplos:

**TABLA 7. Formulaciones de azacitidina utilizadas en estudios clínicos**

Número de formulación	Azacitidina en la formulación	Descripción
Nº1	20 mg	Comprimido recubierto entérico "Leaky"
Nº2	20 mg	Comprimido recubierto entérico, núcleo sellado
Nº3	60 mg	Recubierto con sellado, tableta de liberación inmediata con vitamina E
Nº4	60 mg	Tableta recubierta de película entérica, disolución diana a pH > 5,5
Nº5	60 mg	Tableta recubierta de película entérica, disolución diana a pH > 6,0
Nº6	60 mg	Recubierto con sellado, tableta de liberación inmediata sin vitamina E

**D. Ejemplo 4**

En un estudio de aumento de dosis múltiple (estudio MTD; CL005), se seleccionaron pacientes con MDS o AML (Criterios de selección: ECOG PS 0-2, función adecuada del órgano, edad >18 años). Los pacientes fueron tratados con ciclos múltiples de 28 días de azacitidina. El estudio tuvo un diseño 3 + 3. Durante el Ciclo 1, a todos los pacientes se les administró por vía subcutánea azacitidina a 75 mg/m<sup>2</sup> x 7 días. Durante los ciclos subsiguientes (dosificación en el día 1-7 para cada ciclo), los pacientes recibieron una dosis oral de azacitidina en las dosis enumeradas en la **Tabla 8**. Los datos de PK se recogieron durante los ciclos 1 y 2 en los días 1 y 7, y durante los ciclos 4 y 5, y 7, el día 7. Los datos de DP se recolectaron durante cada ciclo y las respuestas hematológicas y/o las tasas de mejoría se evaluaron para cada ciclo de tratamiento para determinar la dosis biológicamente activa (BAD). Hasta la fecha, se han estudiado siete cohortes de pacientes (3 sujetos/cohorte) y ninguno de los pacientes ha mostrado una dosis limitada de toxicidad (DLT). La dosis oral y la formulación utilizada para cada cohorte se enumeran en la **Tabla 8**.

**TABLA 8. Dosis de azacitidina oral y formulaciones**

Cohorte N° dosificación	Formulación oral	Demografía de sujetos (paciente N° - género, edad, dx)	N° sujetos tratados/ evaluable para DLT	N° sujetos con DLT
Cohorte 1 120 mg	Formulación N°2 (tabletas de 20 mg)	02001-M, 78, MDS 02002-M, 66, MDS RAEB-2 04001-M, 56, MDS RAEB-1	3/3	0
Cohorte 2 120 mg	Formulación N°1 (tabletas de 20 mg)	02003-M, 73, AML 02004 - M, 61, MDS 04002-M, 73, MDS RAEB-1 02005-M, 66, MDS RAEB-1	4/3	0
Cohorte 3 180 mg	Formulación N°1 (tabletas de 20 mg)	04004 - F, 70, AML 02006 - M, 61, AML 03001 - F, 70, MDS RAEB-2	3/3	0
Cohorte 4 240 mg	Formulación N°3 (tabletas de 60 mg)	02007-M, 76, CMML 02008-M, 80, MDS RAEB-1 02009-M, 83, MDS RAEB-2	3/3	0
Cohorte 5 300 mg	Formulación N°3 (tabletas de 60 mg)	04005-M, 68, MDS RCMD 02011-M, 92, MDS RAEB-1 02012-M, 62, MDS RCMD	3/3	0
Cohorte 6 360 mg	Formulación N°3 (tabletas de 60 mg)	02013-F, 66, MDS RAEB-1 03002-M, 65, MDS RAEB-1 01001 - F, 63, MDS RCMD	3/3	0
Cohorte 5 480 mg	Formulación N°3 (tabletas de 60 mg)	01002-M, 70, MDS RARS 01003-F, 75, MDS RCMD	2 / 0*	0

\* Ciclo 2 continuo

Los perfiles de PK para el Ciclo 1, después de una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> SC de azacitidina, se presentan en la Figura 2. Los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de las concentraciones plasmáticas de azacitidina después de las dosis de SC a 75 mg/m<sup>2</sup> se presentan en la Tabla 9.

**TABLA 9. Parámetros de PK del Ciclo 1, después de dosis de SC a 75 mg/m<sup>2</sup>**

		AUC(0-t) (ng*h/mL)	AUC(0-inf) (ng*h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Lambda_z (1/h)	t1/2 (h)	Cloral (L/h)	Vdoral (L)
Día 1	Media (n=18)	1135	1170	741	0.49	0.58	1.53	143	318
	DE	514	533	293	0.27	0.29	0.80	53	223
	Mínimo	505	538	224	0.23	0.22	0.61	45	90
	Mediana	991	1030	674	0.50	0.56	1.24	156	265
	Máximo	2821	2950	1310	1.08	1.14	3.15	253	788
	CV%	45	46	39	54	49	52	37	70
Día 7	Media (n=18)	1135	1210	697	0.51	0.62	1.73	133	368
	DE	477	463	252	0.17	0.39	1.28	43	376
	Mínimo	510	686	254	0.25	0.16	0.47	48	98
	Mediana	1020	1116	716	0.50	0.55	1.26	148	162
	Máximo	2718	2783	1050	1.00	1.49	4.30	223	1383
	CV%	42	38	36	34	62	74	33	102

En la Figura 3 se comparan y presentan los perfiles de PK de plasma después de SC (75 mg/m<sup>2</sup>) y varias dosis de PO. Un aumento en la dosis oral no produjo un aumento proporcional a la dosis en la exposición de azacitidina.

Se obtuvieron datos de metilación PD en los ciclos 1 y 2, de muestras de sangre (PBL) y de médula ósea (BM). Los datos de DP recopilados de pacientes individuales de la cohorte 4 (Formulación N° 3, dosis oral 240 mg) se presentan en la Figura 4 y la Figura 5.

El sujeto número 02004 de la cohorte 2 (varón de 61 años con MDS, MDACC) se trató con un ciclo SC de

azacitidina, seguido de dosis orales iniciales de 120 mg de azacitidina (Formulación N° 1). El paciente recibió dosis orales de 120 mg x 7 d de azacitidina como en la Formulación N° 1 durante los ciclos 2-6, seguido de dosis orales de 180 mg x 7d de azacitidina durante los ciclos 7-12. En este paciente, después de una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> SC de azacitidina, el valor de AUC fue de 1000 ng \* h/ml. Después de una dosis oral de 180 mg de azacitidina, el valor de AUC fue de 330 ng \* h/ml, aproximadamente el 33% de la exposición observada para la dosis SC (biodisponibilidad oral = 30%).

Los datos de respuesta a la DP del paciente 02004 se presentan en la Figura 6. Las plaquetas (K/uL), Hgb (g/dL), ANC (K/uL), y la Relativa BM Blast (%) se representan frente a las fechas de muestreo en el transcurso del estudio. El paciente demostró una respuesta morfológica completa (RC).

Para el paciente 02004, Hgb (10,8 g/dL en un cribado, 11,1 g/dL en el día 1), plaquetas (140 K/uL en el cribado y el día 1), ANC (1,46 K/uL en la detección y 1,12 K/uL en el día 1), y los valores de BM Blast (2%) al inicio del estudio y el día 1 estuvieron por encima de lo normal o cerca de lo normal. Este paciente no recibió transfusiones (RBC o PLT) antes de la inscripción en el estudio y hasta el día no requirió transfusiones (RBC o PLC) durante el estudio. Según los criterios de IWG 2006, el paciente logró una respuesta completa (CR) (de los días 45 a 74 que satisfacen todos los criterios de CR durante 28 días consecutivos). El paciente logró una respuesta morfológica completa según los criterios de IWG AML. Sin embargo, con respecto a la condición de ANC para los criterios de IWG 2000 CR, el paciente no cumplió con los criterios para una respuesta completa (3 días antes de la duración del requisito de 56 días consecutivos).

Para el paciente 02007, como se muestra en la Figura 5, se desarrolló trombocitopenia y neutropenia de grado 4 durante el primer ciclo de tratamiento con azacitidina subcutánea cuando se administró a 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días. El inicio de las citopenias se produjo entre los días 14 y 21 en puntos de tiempo compatibles con el perfil de seguridad existente de azacitidina cuando se administró 75 mg/m<sup>2</sup> durante 7 días como una inyección SC. En contraste, la administración de azacitidina oral a partir del ciclo 2 no dio lugar a citopenias de grado 3 o 4, pero aún así produjo un aumento de plaquetas por encima de los niveles de referencia. Estos datos respaldan, por ejemplo, la conclusión de que ciertas formas de dosificación oral proporcionadas aquí permiten la administración de azacitidina en dosis más bajas durante un período de tiempo más prolongado, y que ciertas formas de dosificación oral proporcionadas aquí alteran el perfil de seguridad del análogo de citidina.

La evaluación de los criterios de IWG para ciertos pacientes en el estudio de MTD se presenta a continuación en la **Tabla 10**. Los datos demuestran, entre otros, la mejora del paciente después de la administración de azacitidina formulada para su liberación sustancialmente en el estómago.

**Tabla 10. Estudio de MTD; Evaluación de los criterios IWG**

N° de paciente	Evaluación IWG
02004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bastante saludable al inicio del estudio: hgb (11,1 g/dL Ciclo 1, Día 1); PLT (140 K/μL Ciclo 1, Día 1); ANC (1,12 K/μL en el Ciclo 1, Día 1); Valores de blastos de BM (2%) al inicio del estudio por encima de lo normal o cerca de lo normal</li> <li>• CR por IWG 2006 (Días 45-98)</li> <li>• CR morfológica según los criterios de IWG AML (el diagnóstico es MDS)</li> </ul>
02007	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora importante de HI-P por IWG 2000 (Días 35-202)</li> <li>• CR morfológico según los criterios revisados de IWG AML en los días 43-188 y en algunos otros días (ANC = 1,89 K/μL, pero normal a BL = 2,99 y 1.68; PLT = 314 K/μL; BM = 2, pero normal a BL = 3) (El diagnóstico es CMML)</li> </ul>
02008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora importante de HI-P por IWG 2000 (días 34-110)</li> </ul>
02009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR de médula ósea (días 7-111 +) según IWG 2006</li> </ul>
02011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR de médula ósea (días 7-177 +) según IWG 2006</li> <li>• CR morfológico según los criterios revisados de IWG AML en el día 21 (ANC = 1,18 K/μL; PLT = 119 K/μL, pero normal en BL = 162 &amp; 194; BM = 3) (el diagnóstico es MDS)</li> </ul>

Las formulaciones orales de liberación inmediata que comprenden azacitidina demostraron biodisponibilidad en pacientes. Las observaciones hasta ahora sugieren una actividad clínica positiva en pacientes tratados con formulaciones de azacitidina por vía oral. Hasta ahora no se han observado problemas de seguridad con las dosis y los horarios descritos anteriormente.

**E. Ejemplo 5**

Se realizó un estudio clínico de azacitidina oral, denominado estudio de Rapid Aza Clinical Evaluation



(RACE) (CL008); en la Figura 7 se muestra un resumen del diseño del estudio. Se evaluaron varias formulaciones orales en este estudio. Se inscribió a una cohorte de pacientes "3 + 7" en el estudio, es decir, inicialmente se ensayaron tres pacientes por formulación y las cohortes podrían aumentar de tamaño hasta diez pacientes. Las cohortes se inscribieron en paralelo. Los datos de PK se recolectaron periódicamente, como se indica en la **Tabla 11**.

**TABLA 11. Estudio RACE - Diseño del estudio PK; PK Ciclo 1, Días 1, 3, 5,15, 17 y 19, y Ciclo 2, Día 7**

Día de tratamiento	Dosis
Fase PK (Ciclo 1)	
Día 1	75 mg/m <sup>2</sup> SC
Día 3+1*	180 mg Oral
Día 5+1*	360 mg Oral
Día 15±1*	75 mg/m <sup>2</sup> SC
Día 17±1*	La dosis oral calculada para alcanzar aproximadamente el 80% de exposición en relación con la dosis de 75 mg/m <sup>2</sup> de SC hasta una dosis máxima de 1.200 mg.
Día 19±1*	La dosis oral calculada para alcanzar aproximadamente el 120% de exposición en relación con la dosis de 75 mg/m <sup>2</sup> de SC hasta una dosis máxima de 1.200 mg.
Fase de tratamiento (Ciclos 2 - 7)	
Días 1-7	Dosis oral calculada para lograr aproximadamente el 100% de exposición en relación con la dosis de 75 mg/m <sup>2</sup> SC hasta una dosis máxima de 1.200 mg.
* Dosis administrada ± 1 día, siempre que haya al menos 48 horas entre dosis	

**Resultados para la Formulación N° 4:** El perfil de PK en plasma para un sujeto que recibió la Formulación 4 (es decir, comprimidos recubiertos con película entérica para liberación en la región gastrointestinal superior) se muestra en la Figura 8. Valores para AUC (0-t)(ng\*h/ml) fueron los siguientes: administración SC de 75 mg/m<sup>2</sup> (124 mg) = 2390 (día 1) y 2440 (día 15); Administración oral de 180 mg = 234; Administración oral de 360 mg = 197; y Administración oral de 1200 mg = 66,5 (día 17) y 297 (día 19). Tmax para la administración oral se alcanzó entre 2,5 horas y 3,0 horas. No se observó un aumento lineal de la exposición (AUC0-inf) después de dosis orales de 180, 360 y 1200 mg. La biodisponibilidad oral relativa osciló entre 0,8 y 6,7%.

**Resultados para la Formulación N° 6:** El perfil de PK de plasma para un sujeto que recibió la Formulación 6 (es decir, comprimidos de liberación inmediata recubiertos con sello sin vitamina E) se muestra en la Figura 9. Valores para el AUC (0-∞)(ng\*h/ml) fueron los siguientes: administración SC de 75 mg/m<sup>2</sup> (120 mg) = 1.720 (día 1) y 1.640 (día 15); Administración oral de 180 mg = 231; Administración oral de 360 mg = 280; y Administración oral de 1.200 mg = 543 (día 17) y 467 (día 19). La Tmax para la administración oral se alcanzó entre 0,5 horas y 1,0 horas. Se observó un aumento lineal de la exposición (AUC 0-∞) después de dosis orales de 180, 360 y 1200 mg, aunque el aumento no fue proporcional a la dosis. Después de las dosis orales de 1200 mg, el AUC fue aproximadamente el 30% del AUC después de la dosificación SC (es decir, aproximadamente 500 y aproximadamente 1.700, respectivamente).

Los datos de este estudio indicaron que la azacitidina se absorbió después de la administración oral de formulaciones de liberación inmediata que comprenden azacitidina. En comparación con la administración SC de azacitidina, las formulaciones de azacitidina de liberación inmediata proporcionaron un porcentaje superior de exposición (por ejemplo, aproximadamente el 30%) que las formulaciones de azacitidina con recubrimiento entérico. Los datos apoyan la administración diaria única o múltiple de azacitidina oral.

**F. Ejemplo 6**

En base a los datos de estudios clínicos que involucran diferentes formulaciones de azacitidina y cantidades de dosis, se prepararon gráficos comparando diferentes formulaciones con respecto a, por ejemplo, sus perfiles de PK resultantes, valores de AUC, valores de Cmax, valores de biodisponibilidad oral relativa y valores de exposición. Las formulaciones orales involucradas en las comparaciones incluyen la Formulación N° 3 ("F3"); Formulación N° 4 ("F4"); y Formulación N° 6 ("F6"); estas formulaciones orales se describen en otra parte de este documento (por ejemplo, en los Ejemplos 1 y 3).

Comparaciones de Formulación N°s 3, 4 y 6

La Figura 10 compara los perfiles de PK (usando una escala lineal) después de la administración de

azacitidina a través de SC (75 mg/m<sup>2</sup>; n = 18) y administración oral. Para la Formulación N° 3, se administró oralmente un total de 360 mg de azacitidina (n = 6); para la Formulación N° 4, se administró por vía oral un total de 360 mg de azacitidina (n=3); para la Formulación N° 6, se administró por vía oral un total de 360 mg de azacitidina (n = 5). La gráfica ilustra las características de liberación inmediata de las Formulaciones N° 3 y N° 6, en comparación con la Formulación N° 4, que tenía un recubrimiento entérico. La Figura 11 proporciona los mismos datos, trazados en una escala semi-logarítmica.

A los pacientes se les administró azacitidina SC (75 mg/m<sup>2</sup>) y por vía oral con las Formulaciones N° 3, N° 4 o N° 6 ("F3"; "F4"; y "F6"; descritas en otra parte en este documento) con un total de 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 540 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1.080 mg o 1.200 mg de azacitidina administrada por paciente. Los resultados mostraron que la azacitidina se absorbe después de la administración oral. Como se describe a continuación, se midieron y compararon los valores particulares, incluidos los valores de AUC, valores de C<sub>max</sub>, valores de biodisponibilidad oral relativa y valores de exposición (orales) en comparación con SC.

La Figura 12 muestra los valores de AUC (ng\*h/ml; media ± DE) después de la administración de azacitidina. La Figura 13 muestra los valores de C<sub>max</sub> (ng/mL; media ± DE) después de la administración de azacitidina. Para la Formulación N° 4 (con recubrimiento entérico), en el rango de dosis de 180 mg a 1200 mg, un aumento en la dosis no se tradujo en un aumento en la exposición y la absorción fue mala. Para la Formulación N° 3 (tabletas de liberación inmediata con vitamina E), en el rango de dosis de 180 mg a 1.200 mg, un aumento en la dosis se traduce en un aumento en la exposición. Para la Formulación N° 6 (tabletas de liberación inmediata sin vitamina E), en el rango de dosis de 180 mg a 1.200 mg, un aumento en la dosis se tradujo en un aumento en la exposición. T<sub>max</sub> para formulaciones de liberación inmediata N° 3 y N° 6 fueron similares: para la formulación N° 3, la T<sub>max</sub> media fue de 1,1 h (rango 0,5, 2,5 h); para la Formulación N° 6, la T<sub>max</sub> media fue de 1,0 hora (rango de 0,5, 3,0 horas).

La Figura 14 muestra la biodisponibilidad oral relativa (%; media ± DE) después de la dosificación oral con las Formulaciones N° 3, N° 4 y N° 6, a diversos niveles de dosificación de azacitidina. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 4 (con recubrimiento entérico) tuvo una biodisponibilidad oral relativa media inferior al 4%. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 3 (liberación inmediata con vitamina E) tuvo una biodisponibilidad oral relativa media que osciló entre el 11% y el 21%. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 6 (liberación inmediata sin vitamina E) tuvo una biodisponibilidad oral relativa media que osciló entre el 11% y el 14%.

La Figura 15 muestra la exposición (% en comparación con SC; media ± DE) después de la dosificación oral con las Formulaciones N° 3, N° 4 y N° 6, a varios niveles de dosificación de azacitidina. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 4 (recubrimiento entérico) tuvo una exposición media de menos del 8%. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 3 (liberación inmediata con vitamina E) tuvo una exposición media que osciló entre el 18% y el 37%. A niveles de dosis menores o iguales a 360 mg de azacitidina, la Formulación N° 6 (liberación inmediata sin vitamina E) tuvo una exposición media que osciló entre el 20% y el 31%. En comparación con la Formulación N° 4 con recubrimiento entérico, las Formulaciones N° 3 y N° 6 de liberación inmediata proporcionaron una exposición superior en comparación con el SC (aproximadamente el 30% a la dosis total de 360 mg).

#### Comparaciones de Formulación N°s 3 y 6

La Figura 16 muestra una escala lineal de perfiles de concentración de azacitidina en plasma (ng/ml) en función del tiempo (h) para la formulación n° 3 y n° 6 a un nivel de dosificación de 180 mg (n = 6). La Figura 17 muestra los perfiles a escala lineal de la concentración plasmática de azacitidina (ng/ml) en función del tiempo (h) para la Formulación N° 3 y N° 6 a un nivel de dosificación de 360 mg (n = 6).

La Figura 18 muestra un gráfico de AUC (0-inf) (ng\*h/ml) de azacitidina individual ("ind") y media frente a la dosis de azacitidina (mg) para la Formulación N° 3 y N° 6, con análisis de regresión lineal. Las ecuaciones de regresión lineal para F3 y F6 también se indican en la gráfica. Usando esas ecuaciones, para una dosis seleccionada, se calcularon el AUC esperado (0-inf) (ng\*h/ml). Los valores calculados se proporcionan en la **Tabla 12**.

TABLA 12. AUC esperada (0-inf) calculada para la Formulación N° 3 y N° 6

Dosis de azacitidina (mg)	AUC(0-inf) (ng*h/ml)	
	Formulación N° 6	Formulación N° 3
240	263	338
360	296	363
480	328	388
600	361	413
720	393	438
1200	523	538
Ecuación de regresión lineal F6: $y = 0,2706 x + 198,19$		
Ecuación de regresión lineal F6: $y = 0,2079 x + 288,07$		

La Figura 19 muestra una comparación de la biodisponibilidad oral relativa del porcentaje de azacitidina (media  $\pm$  DE) frente a la dosis de azacitidina (mg), después de la dosificación con la Formulación N° 3 o N° 6, para dosis de dosis orales de azacitidina que incluyen 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1.020 mg, 1.080 mg, 1.140 mg y 1.200 mg. En dosis mayores o iguales a 1.020 mg, la biodisponibilidad oral relativa media para la Formulación N° 6 osciló entre el 9% y el 14%, y la biodisponibilidad oral relativa media para la Formulación N° 3 osciló entre el 10% y el 21%.

La Figura 20 muestra una comparación del porcentaje de exposición oral a la azacitidina en comparación con la dosis de azacitidina SC (media  $\pm$  DE) frente a la dosis de azacitidina (mg), después de la administración oral de la Formulación N° 3 o N° 6. Las cantidades de dosis orales de azacitidina incluyeron 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg, 480 mg, 600 mg, 720 mg, 900 mg, 1.020 mg, 1.080 mg, 1.140 mg y 1.200 mg. En dosis con  $n > 1$ , las exposiciones medias de la Formulación N° 6 y N° 3, en comparación con SC, fueron similares.

### G. Ejemplo 7

La metilación del ADN se empleó como un biomarcador para monitorear las respuestas en pacientes tratados con azacitidina en los estudios clínicos descritos en el presente documento. El análisis se realizó con un ensayo Infinium (disponible comercialmente en Illumina, Inc., San Diego, California). El ensayo Infinium combinado con BeadChips permite el interrogatorio a gran escala de las variaciones en el genoma humano. Por ejemplo, Infinium HumanMetylation27 BeadChip permite el interrogatorio de 27.578 locus CpG, cubriendo más de 14.000 genes. El protocolo del ensayo de metilación del ADN incluyó los siguientes pasos: (1) conversión de bisulfito; (2) amplificación de ADN; (3) fragmentación de ADN; (4) precipitación de ADN; (5) Hibridación de ADN con BeadChip; (6) extensión y tinción en BeadChip; y (7) imágenes de BeadChip.

El ensayo de metilación se usó para detectar el estado de metilación en loci CpG individuales al tipear ADN convertido con bisulfito. La metilación protegió a C de la conversión, mientras que la C no metilada se convirtió en T. Se usó un par de sondas unidas a perlas para detectar la presencia de T o C por hibridación seguida de una extensión de una sola base con un nucleótido marcado. Hasta doce muestras fueron perfiladas en paralelo. Se recogieron muestras de sangre y médula ósea y se analizó la metilación del ADN en paralelo.

### H. Ejemplo 8

Se realiza un estudio para examinar si los niveles basales de metilación del ADN y/o ARN influyen en la supervivencia general (SG), así como la interacción entre los niveles de metilación del promotor génico y el tratamiento (por ejemplo, regímenes de azacitidina o de atención convencional ("CCR")). La metilación se determina para 5 genes evaluados previamente en MDS o AML: CDKN2B (p15), SOCS1, CDH1 (E-cadherina), TP73 y CTNNA1 (alfa-catenina), en aspirados de médula ósea antes del tratamiento de pacientes inscritos en una clínica estudio utilizando PCR cuantitativa en tiempo real específica (qMSP). La influencia de la metilación en la OS se evalúa utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox y la metodología de Kaplan-Meier (KM).

Se determina el número de pacientes (por ejemplo, para azacitidina y CCR) que tienen ácido nucleico suficiente para el análisis de estos 5 genes. La metilación se detecta en un porcentaje específico de pacientes para CDKN2B, SOCS1, CDH1, TP73 y CTNNA1. Se determinan las diferencias en los niveles de metilación entre los brazos de tratamiento. El beneficio de OS para el tratamiento con análogos de citidina (p. ej., azacitidina) se determina para pacientes que son positivos y negativos para la metilación en estos 5 genes. Se determina si la presencia de metilación está asociada con una mejoría en la OS en el grupo de CCR (indicador pronóstico de buen resultado). La existencia y la magnitud de cualquier efecto se comparan con el grupo de análogos de citidina, que puede sugerir una interacción entre el ADN y/o la metilación del ARN y el tratamiento.

La mejora de la OS se evalúa con el tratamiento con análogos de citidina (p. ej., azacitidina) en pacientes

con metilación en cualquiera de estos 5 genes, y se determina la FC de la muerte para la metilación. La frecuencia de metilación de genes particulares permite el examen de la influencia del nivel de metilación en la OS y el efecto del tratamiento. Por ejemplo, para genes particulares, los niveles más bajos de metilación pueden asociarse con el sistema operativo más largo y el mayor beneficio de sistema operativo del tratamiento con análogos de citidina, en comparación con la ausencia de metilación. La influencia del nivel de metilación en la OS se puede evaluar en cada subgrupo citogenético IPSS (bueno, intermedio y deficiente). Por ejemplo, la influencia de la metilación en la OS puede ser más fuerte en el grupo de riesgo "pobre", donde el riesgo de muerte es mayor.

Dichos datos y análisis pueden indicar, por ejemplo, que los pacientes con niveles más bajos de metilación pueden obtener un mayor beneficio del tratamiento con composiciones farmacéuticas que comprenden un análogo de citidina (por ejemplo, azacitidina). Los biomarcadores moleculares pueden ser importantes en MDS, por ejemplo, como indicadores del pronóstico de la enfermedad y predictores de respuesta a la terapia epigenética.

### **I. Ejemplo 9**

Se llevan a cabo estudios clínicos para evaluar la capacidad de una formulación oral que comprende un análogo de citidina, como la 5-azacitidina, para tratar pacientes que tienen cáncer de pulmón, por ejemplo, cáncer de pulmón no de células pequeñas (CPCNP). Tales estudios pueden incluir, por ejemplo, una evaluación de la capacidad para detener o revertir el crecimiento de tipos de células de NSCLC particulares en pacientes que tienen NSCLC). En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados para tipos de células de NSCLC particulares, por ejemplo, A549, H1975, H522, H23, H460 y H1299, antes de la administración de la formulación oral. En ciertos estudios clínicos, los pacientes con tipos celulares que se sabe o se cree que se benefician preferentemente de la administración del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) pueden ser incluidos. En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen NSCLC se inscriben sin análisis de un tipo de célula NSCLC particular. En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen cualquier tipo de células NSCLC son candidatos para el tratamiento con una formulación oral proporcionada en este documento.

En ciertos estudios clínicos, los pacientes de cualquiera de los tres grupos principales de NSCLC pueden ser incluidos, es decir, (1) pacientes con tumores que son reseables quirúrgicamente; (2) pacientes con cáncer de pulmón avanzado local o regionalmente; o (3) pacientes con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. En ciertos estudios clínicos, los pacientes pueden someterse actualmente a un tratamiento adicional para NSCLC, que incluye, por ejemplo, cirugía, quimioterapia o radioterapia.

En ciertos estudios clínicos, a los pacientes a los que se les administra una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) también se les puede administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales, cuyos ejemplos se describen aquí. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma formulación oral que el análogo de citidina, o pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, mediante administración de PO, SC o IV) en combinación con una formulación oral que comprende el análogo de citidina. La cantidad apropiada y el programa de dosificación para un agente terapéutico adicional se determina para un paciente particular utilizando métodos conocidos en la técnica.

En la técnica se conoce una asociación entre la metilación génica y la recurrencia de tumores de NSCLC. Ver, por ejemplo, MV Brock et al., N. Engl. J. Med., 2008, 358 (11): 1118-28. Por consiguiente, en ciertos estudios clínicos proporcionados en el presente documento, los pacientes son evaluados antes de la inscripción y/o monitoreados durante el ensayo para determinar los niveles de metilación del ADN o ARN, lo que indica una respuesta potencial al tratamiento con una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, a los pacientes con altos niveles de metilación del ADN (p. ej., Metilación de la isla CpG) y/o un mayor potencial de silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores se les puede administrar un análogo de citidina (p. ej., 5-azacitidina) que se sabe o se cree prevenir o revertir la hipermetilación (por ejemplo, reduciendo la actividad de una o más enzimas ADN metilo-transferasa). En dichos estudios, a los pacientes también se les puede coadministrar uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos o que se cree que reducen el silenciamiento epigenético, como, por ejemplo, los compuestos que inhiben las enzimas de histona desacetilasa (HDAC), que regulan la acetilación y desacetilación de residuos de histonas que aumentan o disminuyen la expresión génica. Ver, por ejemplo, JG Herman y SB Baylin, N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; PA Jones y SB Baylin, Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Los inhibidores de HDAC adecuados para la administración conjunta en los estudios clínicos descritos en este documento son conocidos en la técnica y/o se describen en este documento (por ejemplo, entinostat o vorinostat).

La cantidad de análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) en las formulaciones orales administradas durante los estudios clínicos depende, por ejemplo, de las características individuales del paciente, que incluyen, entre otras cosas, la etapa y la progresión del CPCNP del paciente, la edad y el peso del paciente, los regímenes de tratamiento previo del paciente y otras variables, como se conoce en la técnica. En ciertos estudios clínicos, las dosis iniciales potenciales pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 600 mg,

aproximadamente 660 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 1020 mg, o más de aproximadamente 1.020 mg del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) diariamente para un período de tiempo específico, por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1,5 semanas, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 2,5 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 3,5 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1,5 meses, aproximadamente 2 meses, o un período de tiempo más prolongado. Otras posibles dosis de inicio y períodos de tiempo se describen en el presente documento. Los ciclos pueden repetirse según se desee, por ejemplo, durante un período de uno o más meses, como se describe en este documento. Después de un cierto número de ciclos, la dosis puede aumentarse para aumentar el efecto beneficioso, siempre que dicho aumento no cause efectos de toxicidad indeseables. Los pacientes pueden ser tratados durante un número mínimo de ciclos, como se describe en este documento. La respuesta completa o parcial puede requerir ciclos de tratamiento adicionales. El tratamiento puede continuarse mientras que el paciente continúe beneficiándose.

#### 15 **J. Ejemplo 10**

Se llevan a cabo estudios clínicos para evaluar la capacidad de una formulación oral que comprende un análogo de citidina, como 5-azacitidina, para tratar pacientes que tienen cáncer de ovario (incluida, por ejemplo, la capacidad de detener o revertir el crecimiento de células cancerosas en pacientes con cáncer de ovario). Los cánceres ováricos particulares incluyen, pero no se limitan a, cáncer epitelial de ovario, tumores de células germinales de ovario y tumores de potencial bajo maligno de ovario. En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados para detectar la presencia de un tipo particular de cáncer de ovario antes de la administración de la formulación oral. En ciertos estudios clínicos, los pacientes con un tipo de cáncer de ovario que se sabe o se cree que se benefician preferentemente de la administración del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) pueden ser incluidos. En ciertos estudios clínicos, pacientes con cáncer de ovario están inscritos sin pruebas de detección para tipos particulares de cáncer de ovario. En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen cualquier tipo de cáncer de ovario son candidatos para el tratamiento con una formulación oral proporcionada en este documento. En ciertos estudios clínicos, los pacientes pueden someterse actualmente a un tratamiento adicional para el cáncer de ovario, que incluye, por ejemplo, cirugía, quimioterapia o radioterapia.

En ciertos estudios clínicos, a los pacientes a los que se administra una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) también se les puede administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales, cuyos ejemplos se describen en el presente documento (por ejemplo, carboplatino). El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma formulación oral que el análogo de citidina, o pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, mediante administración de PO, SC o IV) en combinación con una formulación oral que comprende un análogo de citidina. La cantidad apropiada y el programa de dosificación para un agente terapéutico adicional se determinan para un paciente particular utilizando métodos conocidos en la técnica.

En la técnica se conoce una asociación entre la metilación génica y el cáncer de ovario. Ver, por ejemplo, G. Gifford et al., Clin. Cancer Res., 2004, 10: 4420-26. Por consiguiente, en ciertos estudios clínicos proporcionados en el presente documento, los pacientes son evaluados antes de la inscripción y/o monitoreados durante el ensayo para determinar los niveles de metilación del ADN o ARN, lo que indica una respuesta potencial al tratamiento con una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, a los pacientes con altos niveles de metilación del ADN (p. ej., metilación de la isla CpG) y/o un mayor potencial de silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores se les puede administrar un análogo de citidina (p. ej., 5-azacitidina) que se sabe o se cree prevenir o revertir la hipermetilación (por ejemplo, reduciendo la actividad de una o más enzimas ADN metiltransferasa). En dichos estudios, a los pacientes también se les puede coadministrar uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos o que se cree que reducen el silenciamiento epigenético, como, por ejemplo, los compuestos que inhiben las enzimas de histona desacetilasa (HDAC), que regulan la acetilación y desacetilación de residuos de histonas que aumentan o disminuyen la expresión génica. Ver, por ejemplo, JG Herman y SB Baylin, N. Engl. J. Med., 2003, 349: 2042-54; PA Jones y SB Baylin, Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Los inhibidores de HDAC adecuados para la administración conjunta en los estudios clínicos descritos en este documento son conocidos en la técnica y/o se describen en este documento (por ejemplo, entinostat o vorinostat).

La cantidad de análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) en las formulaciones orales administradas durante los estudios clínicos depende, por ejemplo, de las características individuales del paciente, que incluyen, entre otras cosas, el tipo, la etapa y la progresión de la cáncer de ovario del paciente, edad y peso del paciente, regímenes de tratamiento previo del paciente y otras variables, como se conoce en la técnica. En ciertos estudios clínicos, las dosis iniciales potenciales pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 1020 mg, o más de aproximadamente 1.020 mg del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) diariamente para un período de tiempo específico, por

ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1,5 semanas, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 2,5 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 3,5 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1,5 meses, aproximadamente 2 meses, o un período de tiempo más prolongado. Otras posibles dosis de inicio y períodos de tiempo se describen en el presente documento. Los ciclos pueden repetirse según se desee, por ejemplo, durante un período de uno o más meses, como se describe en este documento. Después de un cierto número de ciclos, la dosis puede aumentarse para aumentar el efecto beneficioso, siempre que dicho aumento no cause efectos de toxicidad indeseables. Los pacientes pueden ser tratados durante un número mínimo de ciclos, como se describe en este documento. La respuesta completa o parcial puede requerir ciclos de tratamiento adicionales. El tratamiento puede continuarse mientras que el paciente continúe beneficiándose.

#### **K. Ejemplo 11**

Se llevan a cabo estudios clínicos para evaluar la capacidad de una formulación oral que comprende un análogo de citidina, como 5-azacitidina, para tratar pacientes con cáncer de páncreas (incluida, por ejemplo, la capacidad de detener o revertir el crecimiento de células cancerosas en pacientes con cáncer de páncreas). En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados antes de la inscripción para un tipo particular de cáncer pancreático antes de la administración de la formulación oral. Las clasificaciones celulares de los cánceres pancreáticos son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, carcinoma de células ductales; carcinoma de células acinares; carcinoma mucinoso papilar; carcinoma de anillo de sello; carcinoma adenoescamoso; carcinoma indiferenciado; carcinoma mucinoso; carcinoma de células gigantes; tipo mixto (ductal-endocrino o acinar-endocrino); carcinoma de células pequeñas; cistoadenocarcinoma (tipos seroso y mucinoso); sin clasificar; pancreatoblastoma; neoplasia papilar quística (tumor de Frantz); adenocarcinoma invasivo asociado con neoplasia mucinosa quística o neoplasia mucinosa papilar intraductal; tumor quístico mucinoso con displasia; tumor mucinoso papilar intraductal con displasia; y tumor pseudopapilar sólido. En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados antes de la inscripción para una etapa particular de cáncer de páncreas (por ejemplo, el tamaño del tumor en el páncreas, si el cáncer se ha diseminado y, de ser así, a qué partes del cuerpo) antes de la administración de la formulación oral. En ciertos estudios clínicos, se puede inscribir a los pacientes con cáncer de páncreas que se benefician preferentemente con la administración del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, los pacientes con cáncer de páncreas se inscriben sin exámenes de detección para tipos particulares de cáncer de páncreas. En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen cualquier tipo de cáncer de páncreas son candidatos para el tratamiento con una formulación oral proporcionada en este documento. En ciertos estudios clínicos, los pacientes pueden someterse actualmente a un tratamiento adicional para el cáncer de páncreas, que incluye, por ejemplo, cirugía, quimioterapia o radioterapia.

En ciertos estudios clínicos, los pacientes a los que se les administra una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) también se puede administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales, cuyos ejemplos se describen en el presente documento (por ejemplo, gemcitabina). El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma formulación oral que el análogo de citidina, o pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, mediante administración de PO, SC o IV) en combinación con una formulación oral que comprende un análogo de citidina. La cantidad apropiada y el programa de dosificación para un agente terapéutico adicional se determinan para un paciente particular utilizando métodos conocidos en la técnica.

En ciertos estudios clínicos proporcionados en este documento, los pacientes son evaluados antes de la inscripción y/o monitoreados durante el ensayo para determinar los niveles de metilación de ADN o ARN, lo que indica una respuesta potencial al tratamiento con una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, a los pacientes con altos niveles de metilación del ADN (p. ej., metilación de la isla CpG) y/o un mayor potencial de silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores se les puede administrar un análogo de citidina (p. ej., 5-azacitidina) que se sabe o se cree prevenir o revertir la hipermetilación (por ejemplo, reduciendo la actividad de una o más enzimas ADN metiltransferasa). En dichos estudios, a los pacientes también se les puede coadministrar uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos o que se cree que reducen el silenciamiento epigenético, como, por ejemplo, los compuestos que inhiben las enzimas de histona desacetilasa (HDAC), que regulan la acetilación y desacetilación de residuos de histonas que aumentan o disminuyen la expresión génica. Ver, por ejemplo, JG Herman y SB Baylin, N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; PA Jones y SB Baylin, Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Los inhibidores de HDAC adecuados para la administración conjunta en los estudios clínicos descritos en este documento son conocidos en la técnica y/o se describen en este documento (por ejemplo, entinostat o vorinostat).

La cantidad de análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) en las formulaciones orales administradas durante los estudios clínicos depende, por ejemplo, de las características individuales del paciente, que incluyen, entre otras cosas, el tipo, la etapa y la progresión de la cáncer de páncreas del paciente, edad y peso del paciente, regímenes de tratamiento previo del paciente y otras variables, como se conoce en la técnica. En ciertos estudios clínicos, las dosis iniciales potenciales pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 600 mg,

aproximadamente 660 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 1.020 mg, o más de aproximadamente 1.020 mg del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) diariamente para un período de tiempo específico, por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1,5 semanas, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 2,5 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 3,5 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1,5 meses, aproximadamente 2 meses, o un período de tiempo más prolongado. Otras posibles dosis de inicio y períodos de tiempo se describen en el presente documento. Los ciclos pueden repetirse según se desee, por ejemplo, durante un período de uno o más meses, como se describe en este documento. Después de un cierto número de ciclos, la dosis puede aumentarse para aumentar el efecto beneficioso, siempre que dicho aumento no cause efectos de toxicidad indeseables. Los pacientes pueden ser tratados durante un número mínimo de ciclos, como se describe en este documento. La respuesta completa o parcial puede requerir ciclos de tratamiento adicionales. El tratamiento puede continuarse mientras que el paciente continúe beneficiándose.

#### 15 **L. Ejemplo 12**

Se realizan estudios clínicos para evaluar la capacidad de una formulación oral que comprende un análogo de citidina, como 5-azacitidina, para tratar pacientes que tienen un cáncer colorrectal (incluida, por ejemplo, la capacidad de detener o revertir el crecimiento de células cancerosas en pacientes con cáncer colorrectal). En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados antes de la inscripción para un tipo particular de cáncer colorrectal antes de la administración de la formulación oral. Los tipos histológicos de cáncer de colon son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, adenocarcinoma; adenocarcinoma mucinoso (coloide); adenocarcinoma de anillo de sello; tumores escirrosos; y tumores neuroendocrinos. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores de colon y recto incluye (1) tumores epiteliales, que incluyen: adenoma (p. ej., tubular, vellosos, tubuloviloso y serrado); neoplasia intraepitelial (displasia) asociada con enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., neoplasia intraepitelial glandular de bajo grado y neoplasia intraepitelial glandular de alto grado); carcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas, carcinoma adenoescamoso, carcinoma medular y carcinoma no diferenciado); carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada) (por ejemplo, célula enterocromafina (CE), neoplasia productora de serotonina, células L, péptido similar al glucagón y polipéptido/péptido pancreático YY (PYY) y otros)); y carcinoma mixto-adenocarcinoma; y (2) tumores no epiteliales, que incluyen: lipoma; leiomioma; tumor estromal gastrointestinal; leiomiomasarcoma; angiosarcoma; sarcoma de Kaposi; melanoma; y otros; así como linfomas malignos (p. ej., linfoma de células marginales de zona marginal de tipo de tejido linfocítico asociado a mucosa, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt y linfoma de Burkitt tipo Burkitt/atípico). En ciertos estudios clínicos, los pacientes son evaluados antes de la inscripción para una etapa particular de cáncer colorrectal (por ejemplo, el tamaño del tumor en el colon o el recto, si el cáncer se ha diseminado y, de ser así, a qué partes del cuerpo) antes de la administración de la vía oral en algunos estudios clínicos, se puede inscribir a los pacientes con cáncer colorrectal que se benefician preferentemente de la administración del análogo de citidina (p. ej., 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen un cáncer colorrectal se inscriben sin seleccionar los tipos particulares de cáncer colorrectal. En ciertos estudios clínicos, los pacientes que tienen cualquier tipo de cáncer colorrectal son candidatos para el tratamiento con una formulación oral provista en este documento. En ciertos estudios clínicos, los pacientes pueden actualmente estar sometiéndose a un tratamiento adicional para el cáncer colorrectal, que incluye, por ejemplo, cirugía, quimioterapia o radioterapia.

En ciertos estudios clínicos, los pacientes a los que se les administra una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) también se puede administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales, cuyos ejemplos se describen en el presente documento. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma formulación oral que el análogo de citidina, o pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, mediante administración de PO, SC o IV) en combinación con una formulación oral que comprende un análogo de citidina. La cantidad apropiada y el programa de dosificación para un agente terapéutico adicional se determina para un paciente particular utilizando métodos conocidos en la técnica.

**[0235]** Una asociación entre la metilación génica y el cáncer colorrectal es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, AM Jubb et al., J. Pathol., 2001, 195: 111-134. Por consiguiente, en ciertos estudios clínicos proporcionados en el presente documento, los pacientes son evaluados antes de la inscripción y/o monitoreados durante el ensayo para determinar los niveles de metilación del ADN o ARN, lo que indica una respuesta potencial al tratamiento con una formulación oral que comprende un análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina). En ciertos estudios clínicos, a los pacientes con altos niveles de metilación del ADN (p. ej., metilación de la isla CpG) y/o un mayor potencial de silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores se les puede administrar un análogo de citidina (p. ej., 5-azacitidina) que se sabe o se cree prevenir o revertir la hipermetilación (por ejemplo, reduciendo la actividad de una o más enzimas ADN metiltransferasa). En dichos estudios, a los pacientes también se les puede coadministrar uno o más agentes terapéuticos adicionales conocidos o que se cree que reducen el silenciamiento epigenético, como, por ejemplo, los compuestos que inhiben las enzimas de histona desacetilasa (HDAC), que regulan la acetilación y desacetilación de residuos de histonas que aumentan o disminuyen la expresión génica. Ver, por ejemplo, JG Herman y SB Baylin, N. Engl. J. Med., 2003, 349:2042-54; PA Jones y SB Baylin,

Nature Rev. Gen., 2002, 3:415-28. Los inhibidores de HDAC adecuados para la administración conjunta en los estudios clínicos descritos en este documento son conocidos en la técnica y/o se describen en este documento (por ejemplo, entinostat o vorinostat).

5 La cantidad de análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) en las formulaciones orales administradas durante los estudios clínicos depende, por ejemplo, de las características individuales del paciente, incluidos, entre otros, el tipo, la etapa y la progresión de la cáncer colorrectal del paciente, edad y peso del paciente, regímenes de tratamiento previo del paciente y otras variables, como se conoce en la técnica. En ciertos estudios clínicos, las dosis iniciales potenciales pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 840 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 960 mg, aproximadamente 1020 mg, o más de aproximadamente 1.020 mg del análogo de citidina (por ejemplo, 5-azacitidina) diariamente para un período de tiempo específico, por ejemplo, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 1,5 semanas, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 2,5 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 3,5 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 1,5 meses, aproximadamente 2 meses, o un período de tiempo más prolongado. Otras posibles dosis de inicio y períodos de tiempo se describen en el presente documento. Después de un cierto número de ciclos, la dosis puede aumentarse para aumentar el efecto beneficioso, siempre que dicho aumento no cause efectos de toxicidad indeseables. Los pacientes pueden ser tratados durante un número mínimo de ciclos, como se describe en este documento. La respuesta completa o parcial puede requerir ciclos de tratamiento adicionales. El tratamiento puede continuarse mientras que el paciente continúe beneficiándose.

25 La presente descripción se ha descrito en relación con ciertas realizaciones y ejemplos; sin embargo, a menos que se indique lo contrario, la invención reivindicada no debe limitarse excesivamente a tales realizaciones y ejemplos específicos.

Ciertos elementos de la invención:

- 30 1. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, en donde la composición libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago después de la administración oral a un sujeto.
- 35 2. La composición del elemento 1, que es una composición de liberación inmediata.
3. La composición del elemento 1, que no tiene recubrimiento entérico.
4. La composición del elemento 1, que es un comprimido.
- 40 5. La composición del elemento 1, que es una cápsula.
6. La composición del elemento 1, que comprende además un excipiente seleccionado de manitol, celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio.
- 45 7. La composición del elemento 1, que comprende además un potenciador de la permeación.
8. La composición del elemento 7, en donde el potenciador de la permeación es d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato.
- 50 9. La composición del elemento 8, en donde el d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato está presente en la formulación a aproximadamente un 2% en peso con respecto a la total del peso de la formulación.
10. La composición del elemento 1, que está esencialmente libre de un inhibidor de la citidina desaminasa.
- 55 11. La composición del elemento 1, que está esencialmente libre de tetrahidouridina.
12. La composición del elemento 1, que comprende además un agente terapéutico adicional.
13. La composición del elemento 1, en donde la cantidad de 5-azacitidina es por lo menos aproximadamente 40 mg.
- 60 14. La composición del elemento 1, en donde la cantidad de 5-azacitidina es por lo menos aproximadamente 400 mg.
- 65 15. La composición del elemento 1, en donde la cantidad de 5-azacitidina es por lo menos aproximadamente 1000 mg.



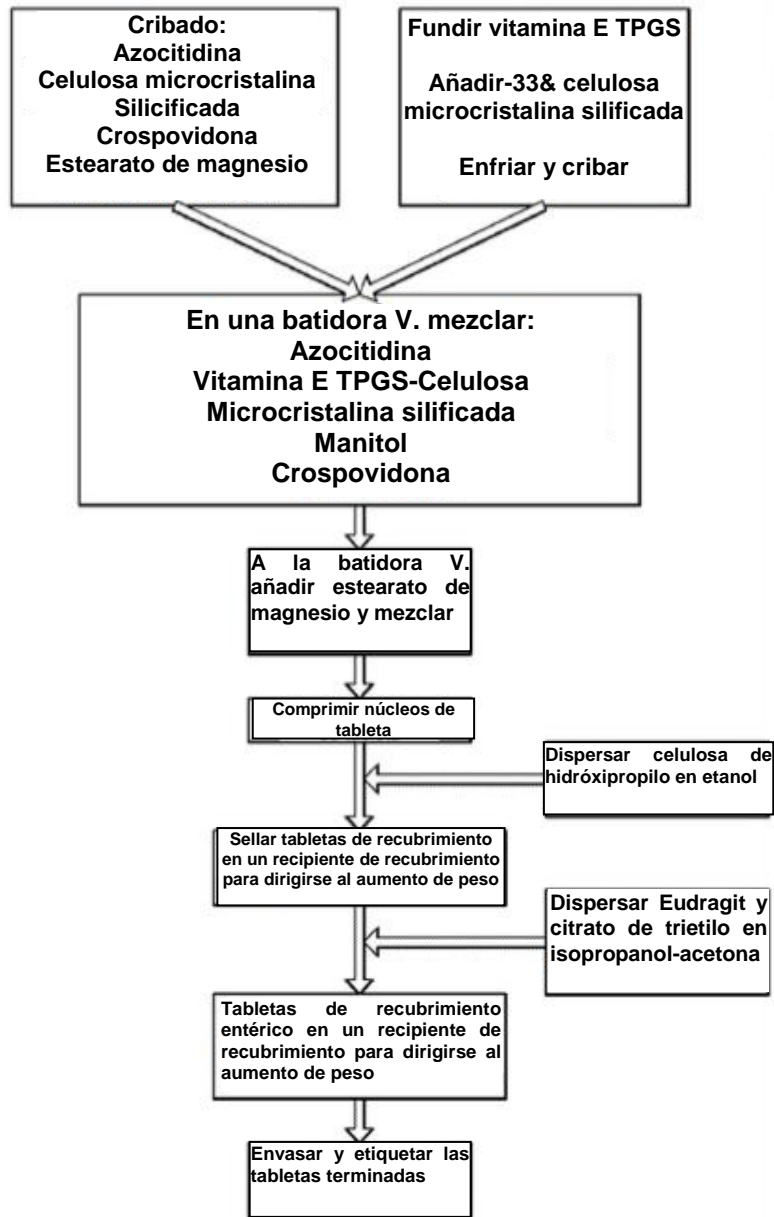
16. La composición del elemento 1, que alcanza un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 200 ng-h/ml después de la administración oral a un sujeto.
- 5 17. La composición del elemento 1, que alcanza un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 400 ng- h/ml después de la administración oral a un sujeto.
18. La composición del elemento 1, que logra una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 100 ng/ml después de la administración oral a un sujeto.
- 10 19. La composición del elemento 1, que logra una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral a un sujeto.
- 15 20. La composición del elemento 1, que logra un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 180 minutos después de la administración oral a un sujeto.
21. La composición del elemento 1, que logra un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 90 minutos después de la administración oral a un sujeto.
- 20 22. La composición del elemento 1, que logra un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 60 minutos después de la administración oral a un sujeto.
23. Un composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 200 ng-h/ml después de la administración oral.
- 25 24. Un composición farmacéutica para administración oral de que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un valor de área bajo la curva valor de por lo menos aproximadamente 400 ng- h/ml después de la administración oral.
- 30 25. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 100 ng/ml después de la administración oral.
- 35 26. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral.
- 40 27. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 180 minutos después de la administración oral.
- 45 28. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, que libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago y alcanza un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 90 minutos después de la administración oral.
29. La composición de cualquiera de los elementos 23-28, que es una forma de dosificación unitaria individual.
- 50 30. La composición del elemento 29, que no tiene recubrimiento entérico.
31. La composición del elemento 29, que es un comprimido.
32. La composición del elemento 29, que es una cápsula.
- 55 33. Un método para el tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad asociada con la proliferación anormal de células, que comprende administrar por vía oral al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, en donde la composición libera la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago después de la administración oral al sujeto.
- 60 34. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es el síndrome mielodisplásico.
35. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es leucemia mielógena aguda.
36. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- 65

37. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es cáncer de ovario.
38. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es cáncer pancreático.
- 5 39. El método del elemento 33, en donde la enfermedad es cáncer colorrectal.
40. El método del elemento 33, en donde el método comprende además la coadministración al sujeto con necesidad de ello de un agente terapéutico adicional.
- 10 41. El método del elemento 33, en donde la composición es una composición de liberación inmediata.
42. El método del elemento 33, en donde la composición comprende además un potenciador de la permeación.
43. El método del elemento 42, en donde el potenciador de la permeación es d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato.
- 15 44. El método del elemento 43, en donde el d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato está presente en la formulación a aproximadamente un 2% en peso con respecto al peso total de la formulación.
- 20 45. El método del elemento 33, en donde el método comprende además no coadministrar un inhibidor de citidina desaminasa con el análogo de citidina.
46. El método del elemento 33, en donde la composición es una forma de dosificación unitaria individual.
- 25 47. El método del elemento 33, en donde la composición no tiene recubrimiento entérico.
48. El método del elemento 33, en donde la composición es un comprimido.
49. El método del elemento 33, en donde la composición es una cápsula.
- 30 50. El método del elemento 33, en donde la composición comprende además un excipiente seleccionado de manitol, celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio.
51. El método del elemento 33, en donde la cantidad de 5-azacitidina es de por lo menos aproximadamente 40 mg.
- 35 52. El método del elemento 33, en donde la cantidad de 5-azacitidina es por lo menos aproximadamente 400 mg.
53. El método del elemento 33, en donde la cantidad de 5-azacitidina es por lo menos aproximadamente 1000 mg.
- 40 54. El método del elemento 33, que logra un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 200 ng-h/ml después de la administración oral al sujeto.
55. El método del elemento 33, que logra un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 400 ng-h/ml después de la administración oral al sujeto.
- 45 56. El método del elemento 33, que alcanza una concentración máxima en plasma de por lo menos aproximadamente 100 ng/ml tras la administración oral al sujeto.
57. El método del elemento 33, que alcanza una concentración máxima en plasma de por lo menos aproximadamente 200 ng/ml tras la administración oral al sujeto.
- 50 58. El método del elemento 33, que logra un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 180 minutos después de la administración oral al sujeto.
- 55 59. El método del elemento 33, que logra un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 90 minutos después de la administración oral al sujeto.
- 60 60. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina, en donde la composición es para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la proliferación celular anormal, en donde la composición se prepara para administración oral, y en donde la composición se prepara para la liberación de la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago.
61. La composición farmacéutica del elemento 60, en donde la cantidad de 5-azacitidina es de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 1000 mg.
- 65

62. La composición farmacéutica del elemento 60, en donde la composición se prepara para lograr un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 200 ng-h/ml o 400 ng-h/ml después de la administración oral.
- 5 63. La composición farmacéutica del elemento 60, en donde la composición se prepara para alcanzar una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 100 ng/ml o 200 ng/ml después de la administración oral.
- 10 64. La composición farmacéutica del elemento 60, en donde la composición se prepara para alcanzar un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 60 minutos o 90 minutos después de ser administrada.
- 15 65. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la composición se prepara en la forma de una composición de liberación inmediata.
- 20 66. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la composición se prepara para administración oral en combinación con un agente terapéutico adicional.
- 25 67. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la enfermedad o trastorno es síndrome mielodisplásico o leucemia mielógena aguda.
- 30 68. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la composición es una forma de dosificación unitaria individual.
- 35 69. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la composición es un comprimido o una cápsula.
- 40 70. La composición farmacéutica de cualquiera de los elementos 60 a 64, en donde la composición comprende además un excipiente seleccionado de manitol, celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio.
- 45 71. El uso de 5-azacitidina para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad asociada con la proliferación celular anormal, en donde la composición se prepara para administración oral, y en donde la composición se prepara para la liberación de la 5-azacitidina sustancialmente en el estómago.
- 50 72. El uso del elemento 71, en donde la enfermedad es síndrome mielodisplásico o leucemia mielógena aguda.
- 55 73. El uso del elemento 71 o 72, en donde la cantidad de 5-azacitidina es de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 1000 mg.
- 60 74. El uso de cualquiera de los elementos 71 a 73, en donde la composición se prepara para liberación inmediata.
- 65

## REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tiene cáncer, en donde dicho método comprende administrar por vía oral dicha composición farmacéutica una vez al día, y en donde dicha composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-azacitidina y es una composición de liberación inmediata.
- 10 **2.** Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho método comprende administrar diariamente al sujeto dicha composición farmacéutica durante 7 o más días.
- 3.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde dicho método comprende además administrar un agente terapéutico adicional.
- 15 **4.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el cáncer es síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario, cáncer pancreático o cáncer colorrectal.
- 5.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de 5-azacitidina es de aproximadamente 40 mg, aproximadamente 400 mg o aproximadamente 1000 mg.
- 20 **6.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición no tiene recubrimiento entérico.
- 7.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición es una forma de dosificación unitaria individual.
- 25 **8.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es un comprimido o cápsula.
- 9.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la composición comprende además un excipiente seleccionado de manitol, celulosa microcristalina, crospovidona y estearato de magnesio.
- 30 **10.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la composición comprende además un potenciador de la permeación.
- 35 **11.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el potenciador de la permeación es d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, opcionalmente en donde el d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato está presente en la formulación a aproximadamente un 2% en peso con respecto al peso total de la formulación.
- 40 **12.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que está esencialmente libre de un inhibidor de la citidina desaminasa, o que está esencialmente libre de tetrahidouridina.
- 45 **13.** La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la composición alcanza un valor de área bajo la curva de por lo menos aproximadamente 200 ng-h/ml o por lo menos aproximadamente 400 ng-h/ml después de la administración oral, o en donde la composición alcanza una concentración en plasma máxima de por lo menos aproximadamente 100 ng/ml o por lo menos aproximadamente 200 ng/ml después de la administración oral, o en donde la composición alcanza un tiempo hasta la concentración en plasma máxima de menos de aproximadamente 60 minutos, menos más de aproximadamente 90 minutos, o menos de aproximadamente 180 minutos después de la administración oral al sujeto.
- 50 **14.** La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el sujeto es un humano.
- 55
- 60
- 65



**FIG. 1**

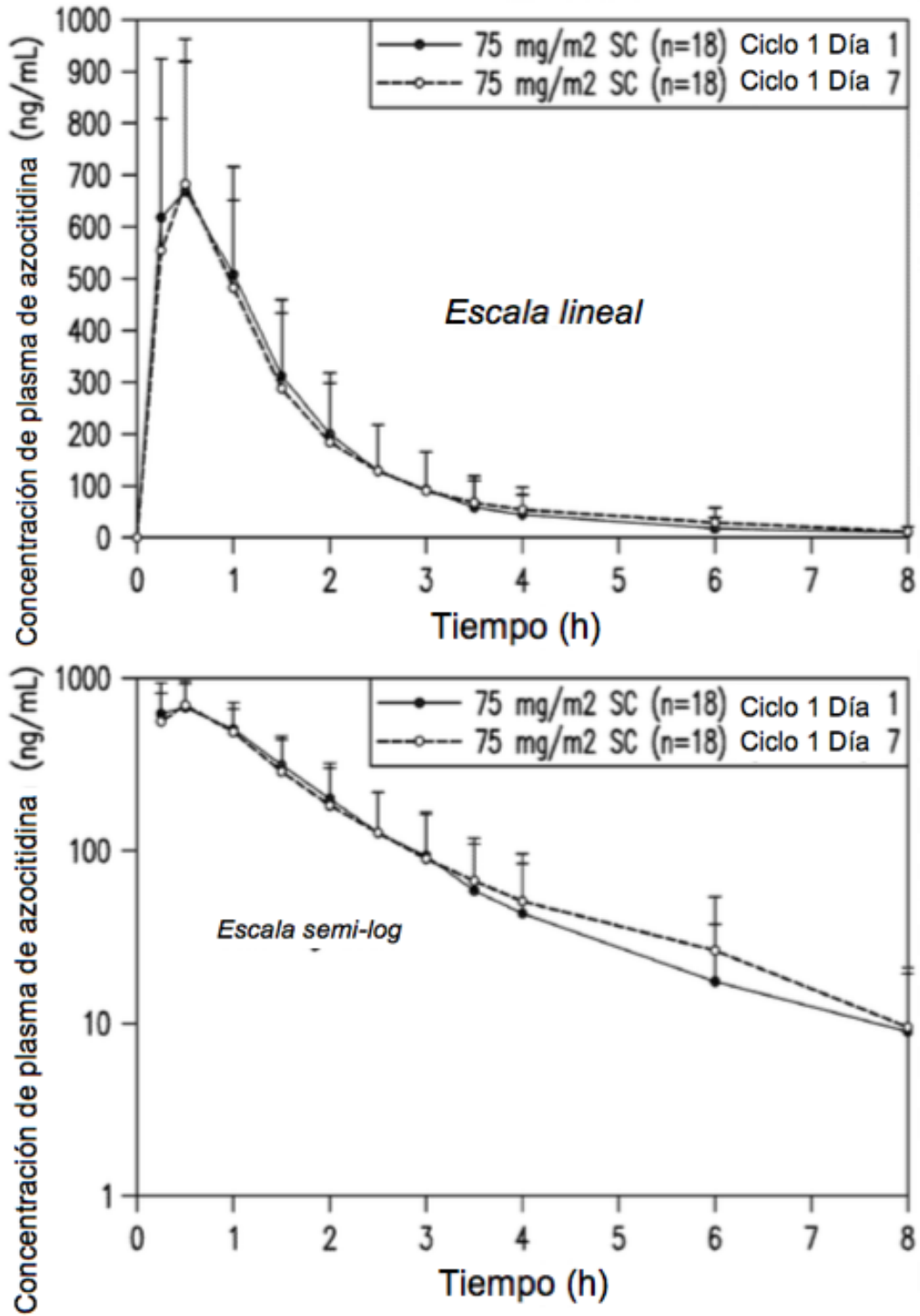


FIG.2

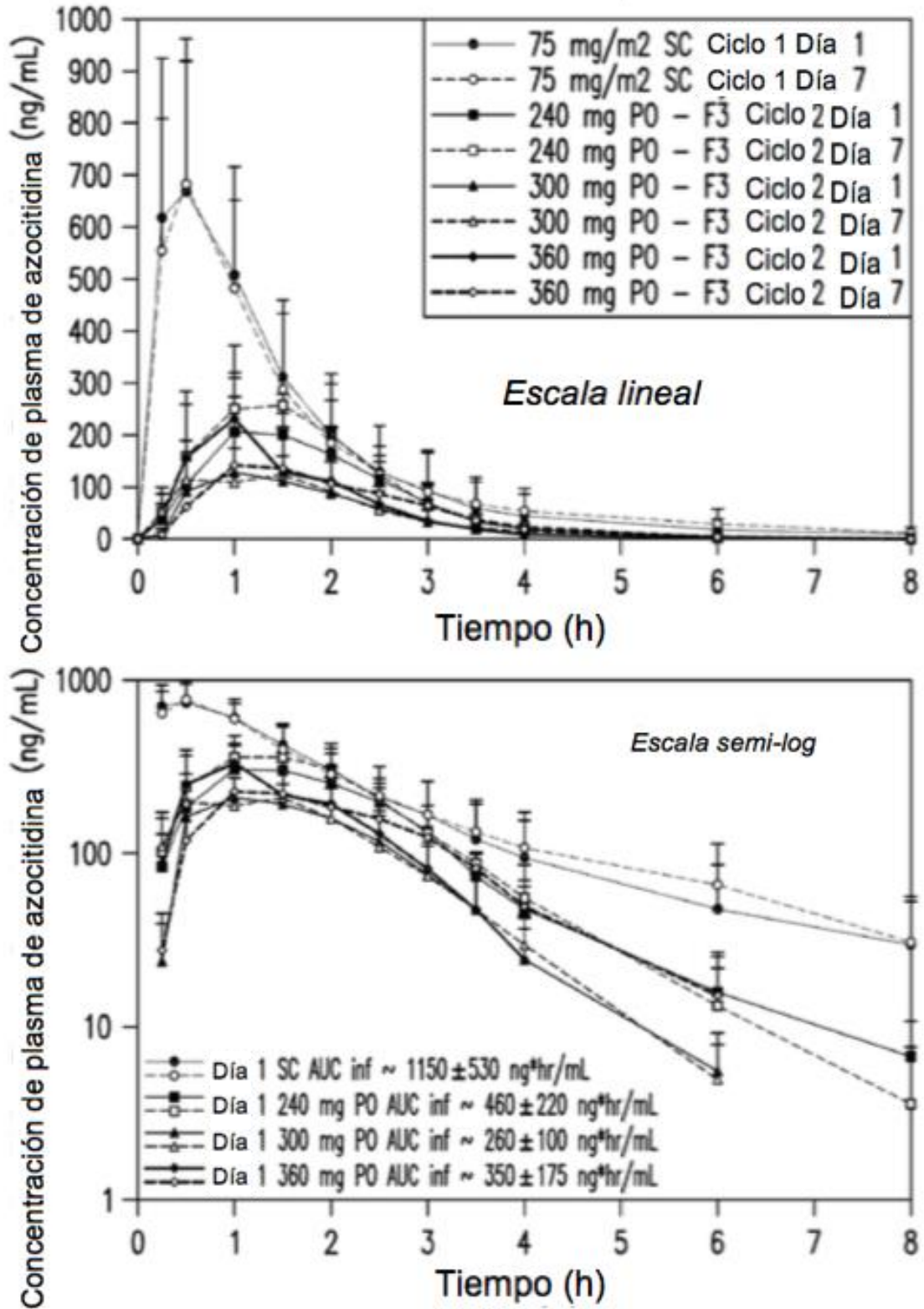
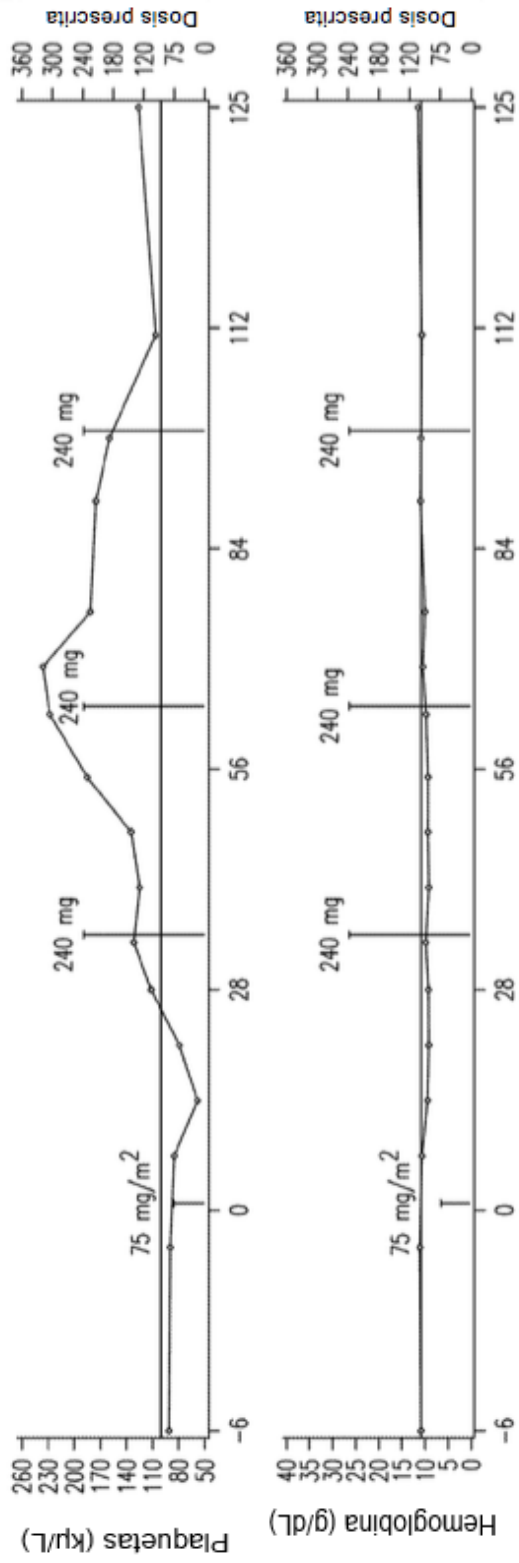


FIG.3

Grafico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02008 Género= varón Edad=80 Raza= blanco Diagnostico= MDS

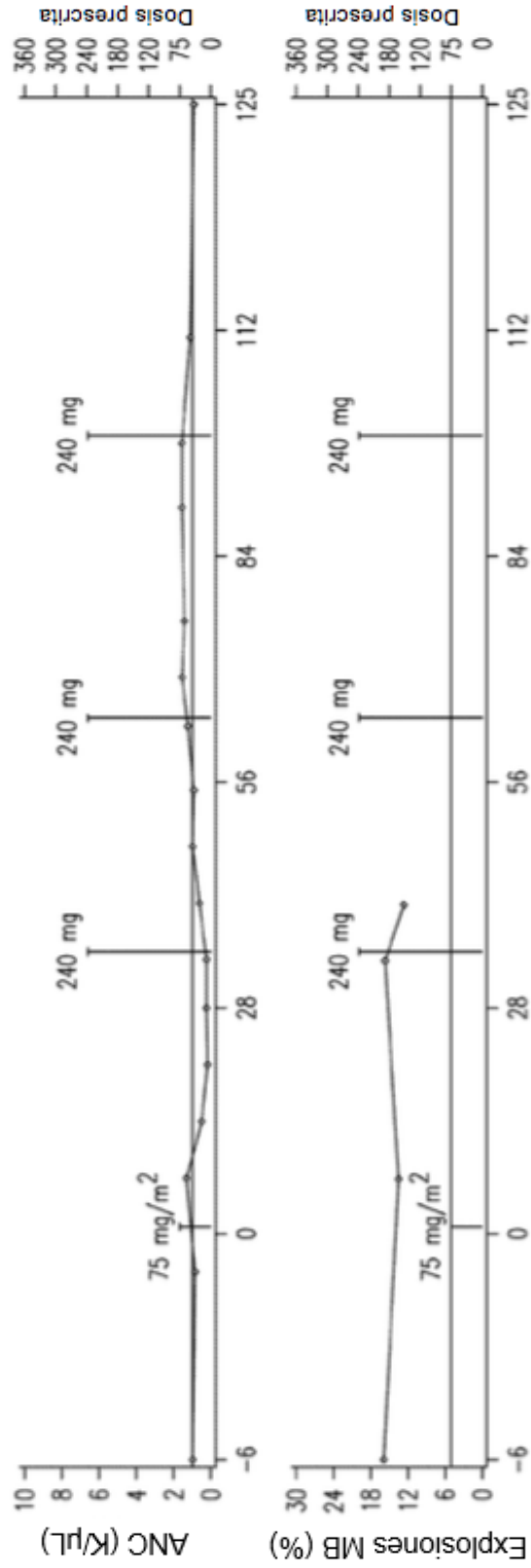


Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K/μl= 1k/cmm.

**FIG.4A**



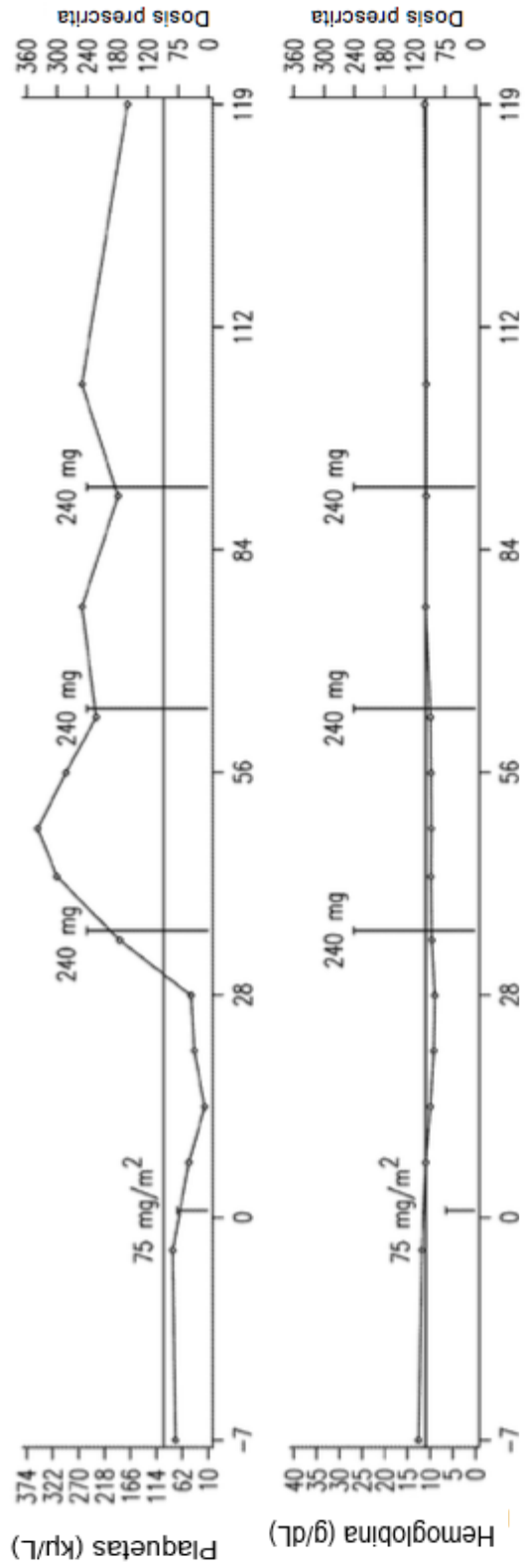
Gráfico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02008 Género= varón Edad=80 Raza= blanco Diagnostico= MDS



Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K/µl= 1k/cmm.

**FIG.4B**

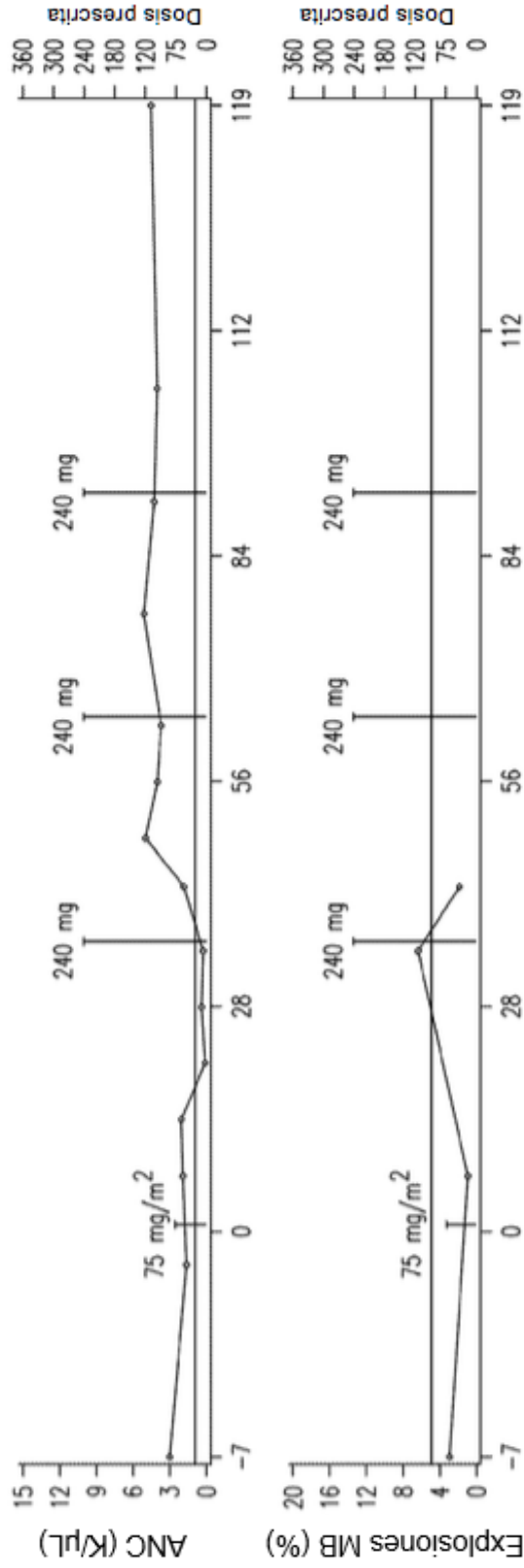
Gráfico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02007 Género= varón Edad=75 Raza= blanco Diagnóstico=No disponible



Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K $\mu$ l= 1k/omm.

FIG.5A

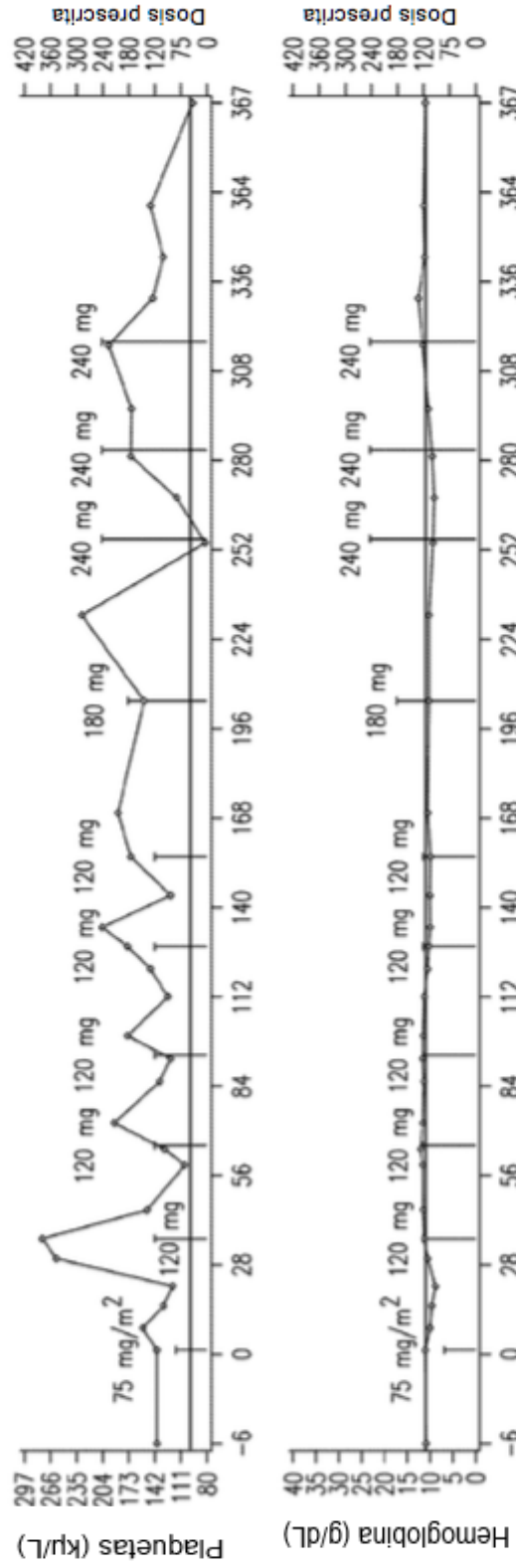
Gráfico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02007 Género= varón Edad=75 Raza= blanco Diagnostico=No disponible



Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K/µl= 1k/cmm.

FIG.5B

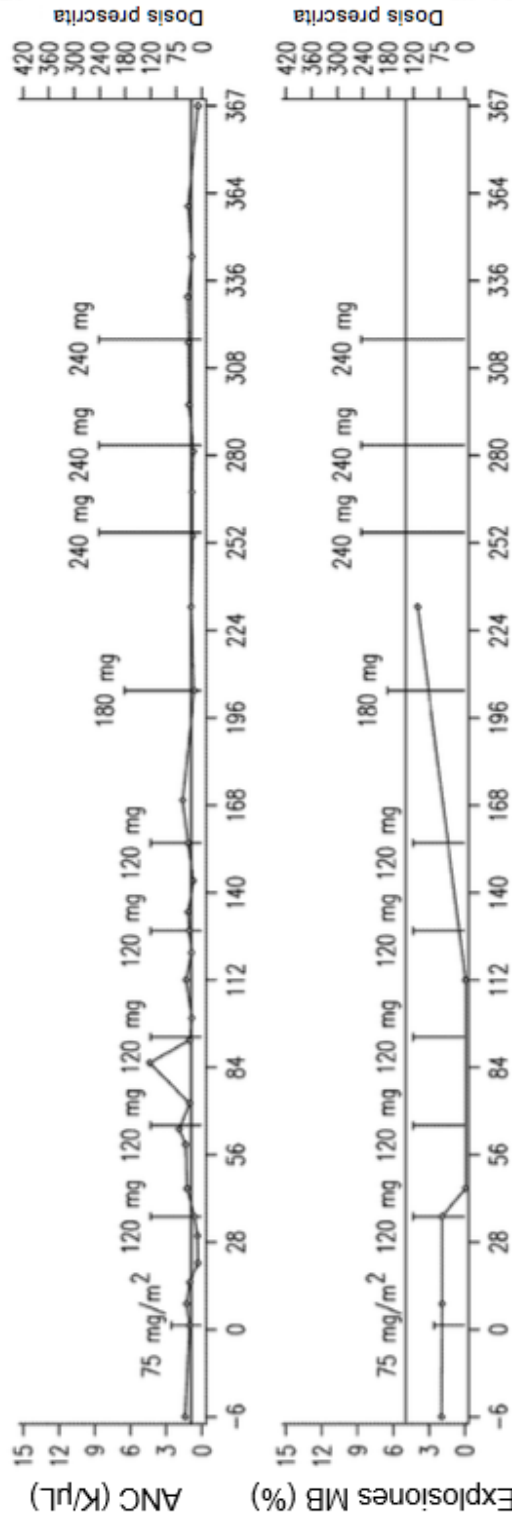
Gráfico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02004 Género= varón Edad=60 Raza= blanco Diagnostico= MDS



Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K/ $\mu$ l= 1k/cmm.

FIG.6A

Gráfico de recuento celular a lo largo del tiempo  
 Perfil de paciente: Sujeto= 02004 Género= varón Edad=60 Raza= blanco Diagnostico= MDS



Días después de la primera dosis  
 Nota(s): P= Transfusión de plaquetas, R= Transfusión RBC. Líneas verticales representan inicio de ciclos  
 Tratamiento. 1K/µl= 1k/cmm.

FIG.6B

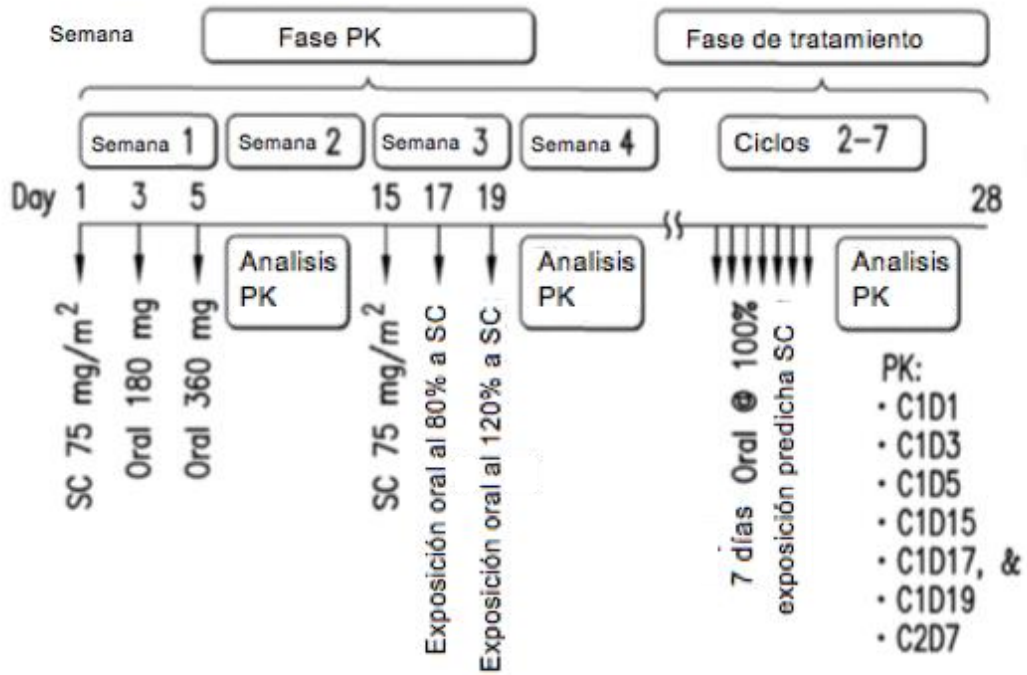


FIG.7

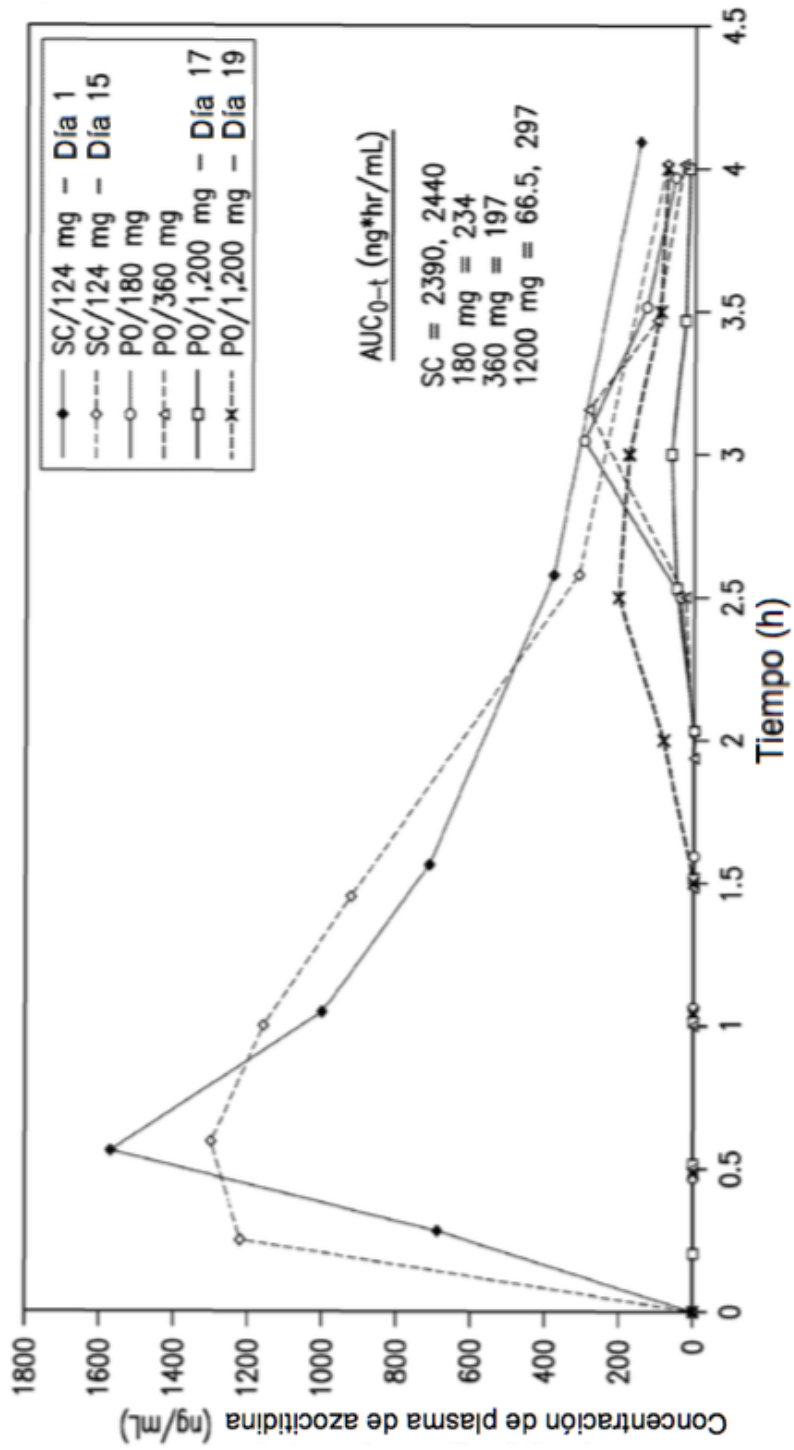


FIG.8

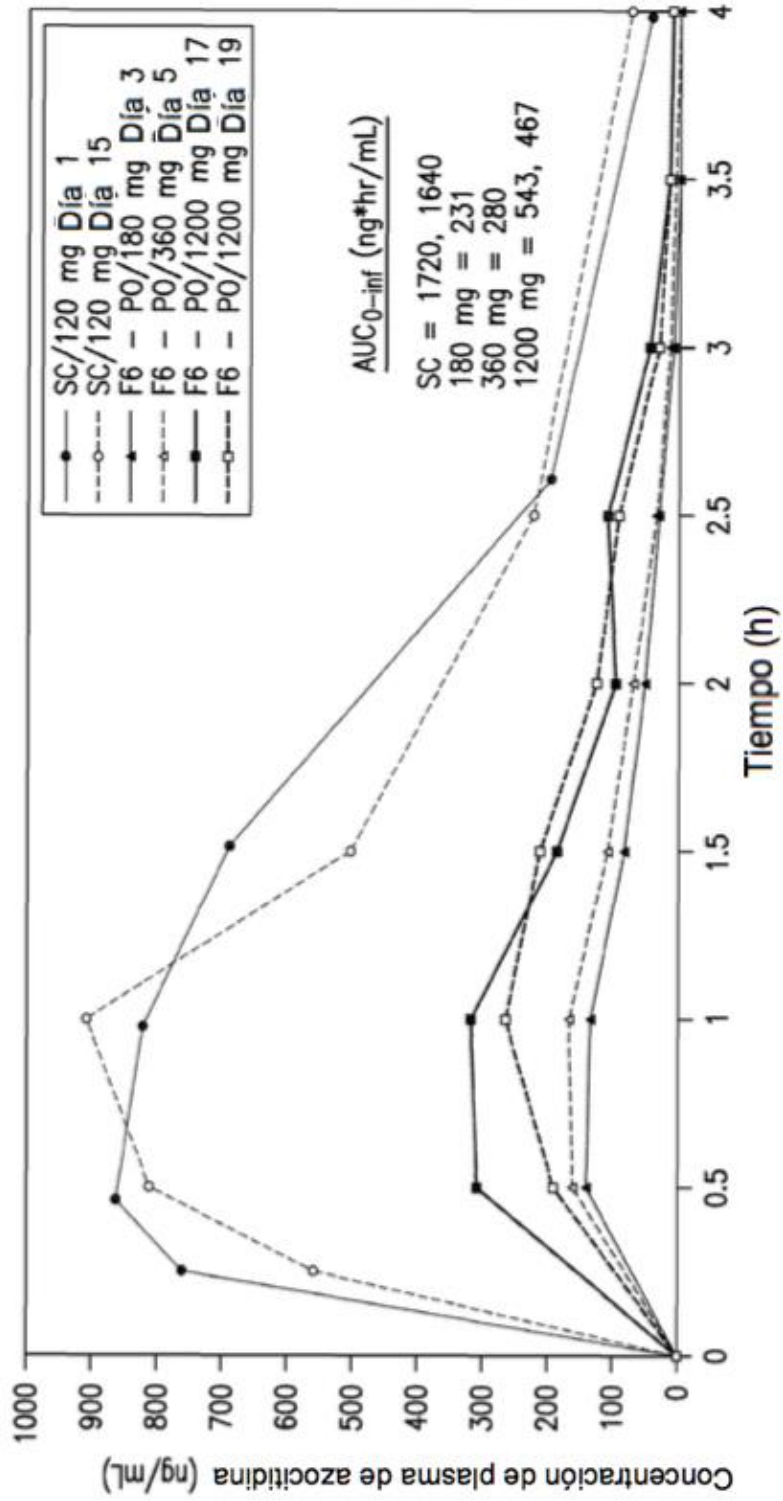


FIG.9



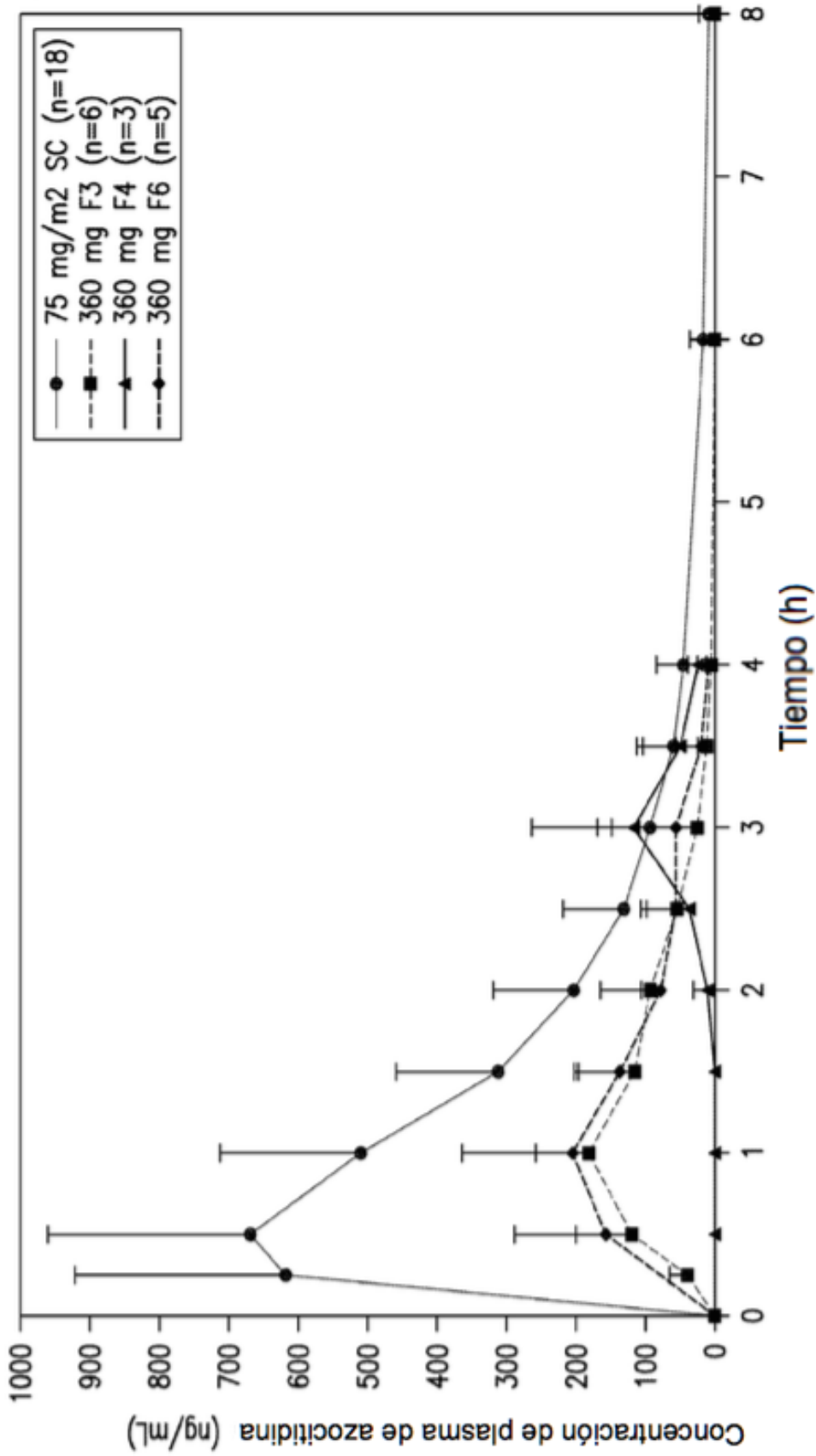


FIG.10

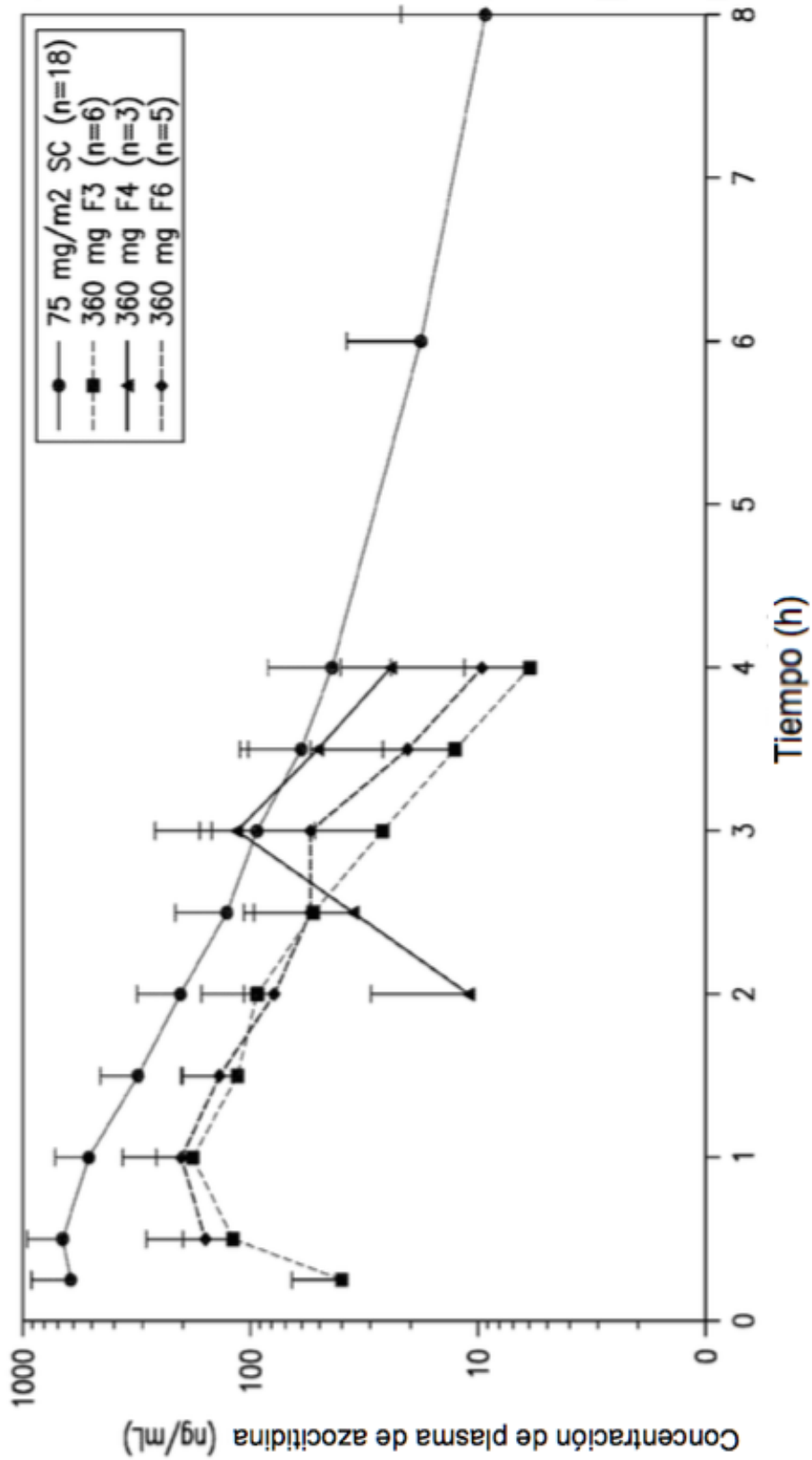


FIG.11

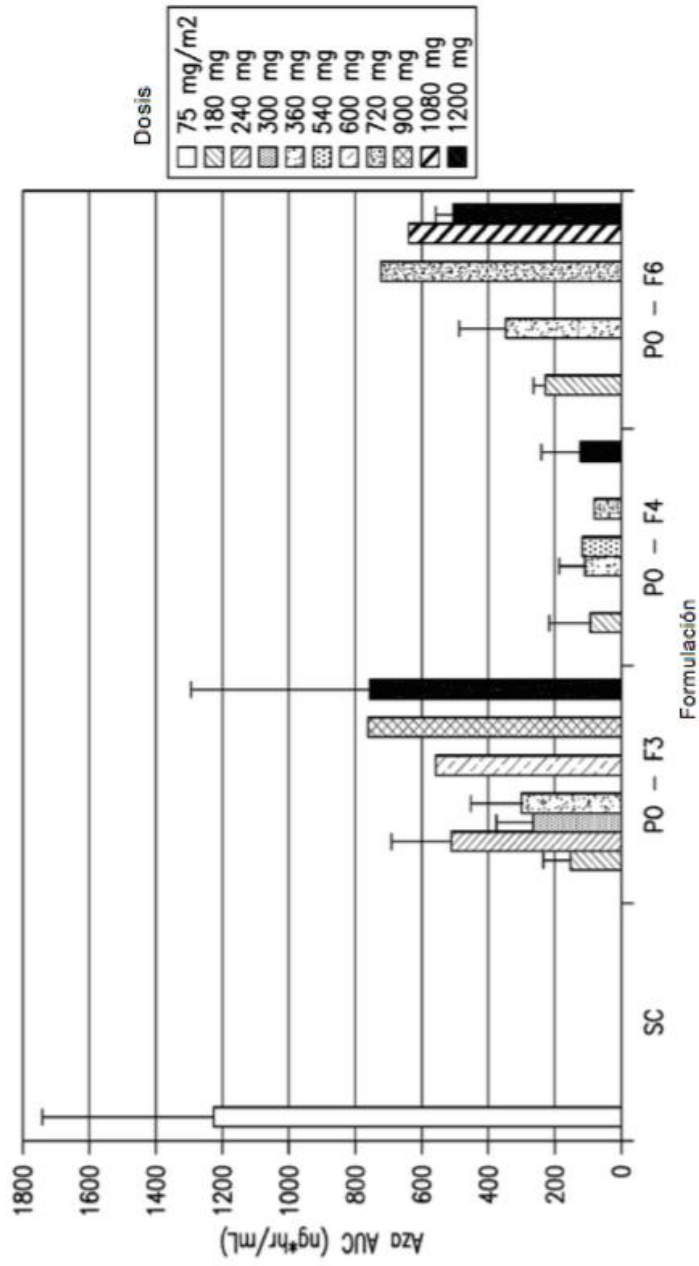


FIG.12

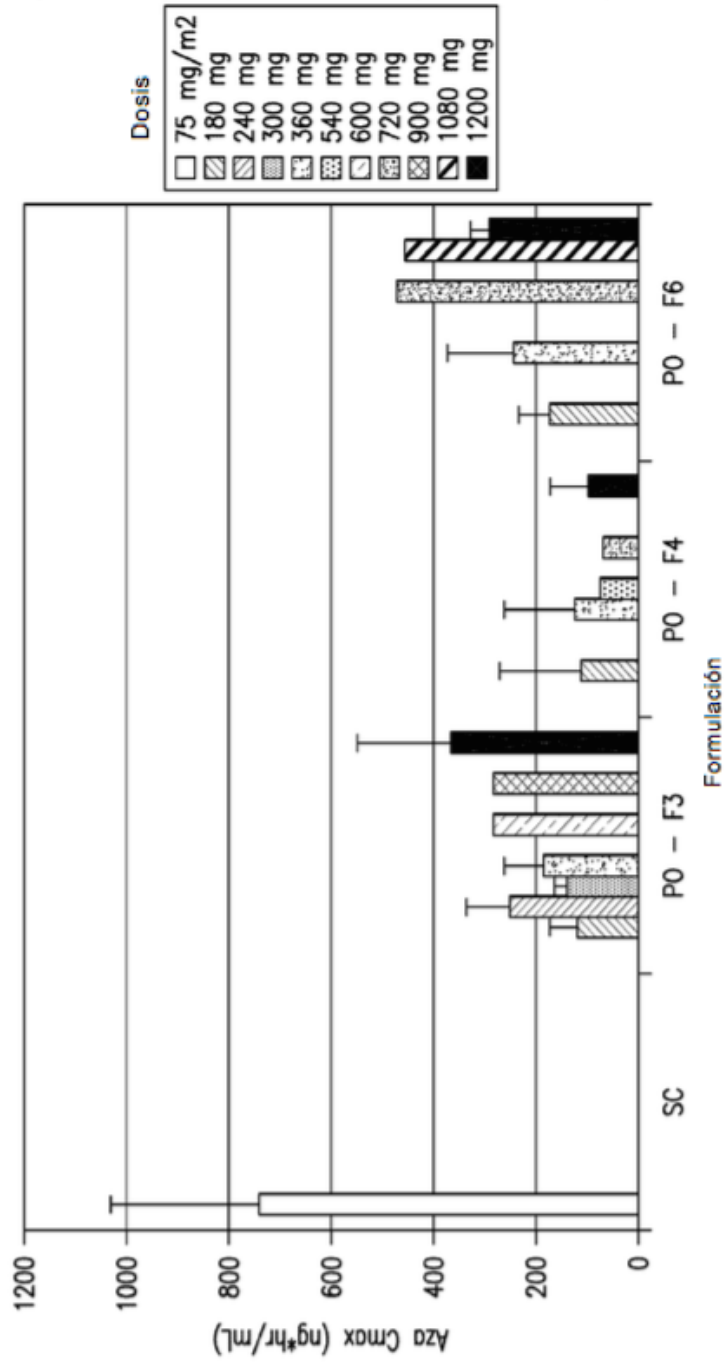


FIG.13

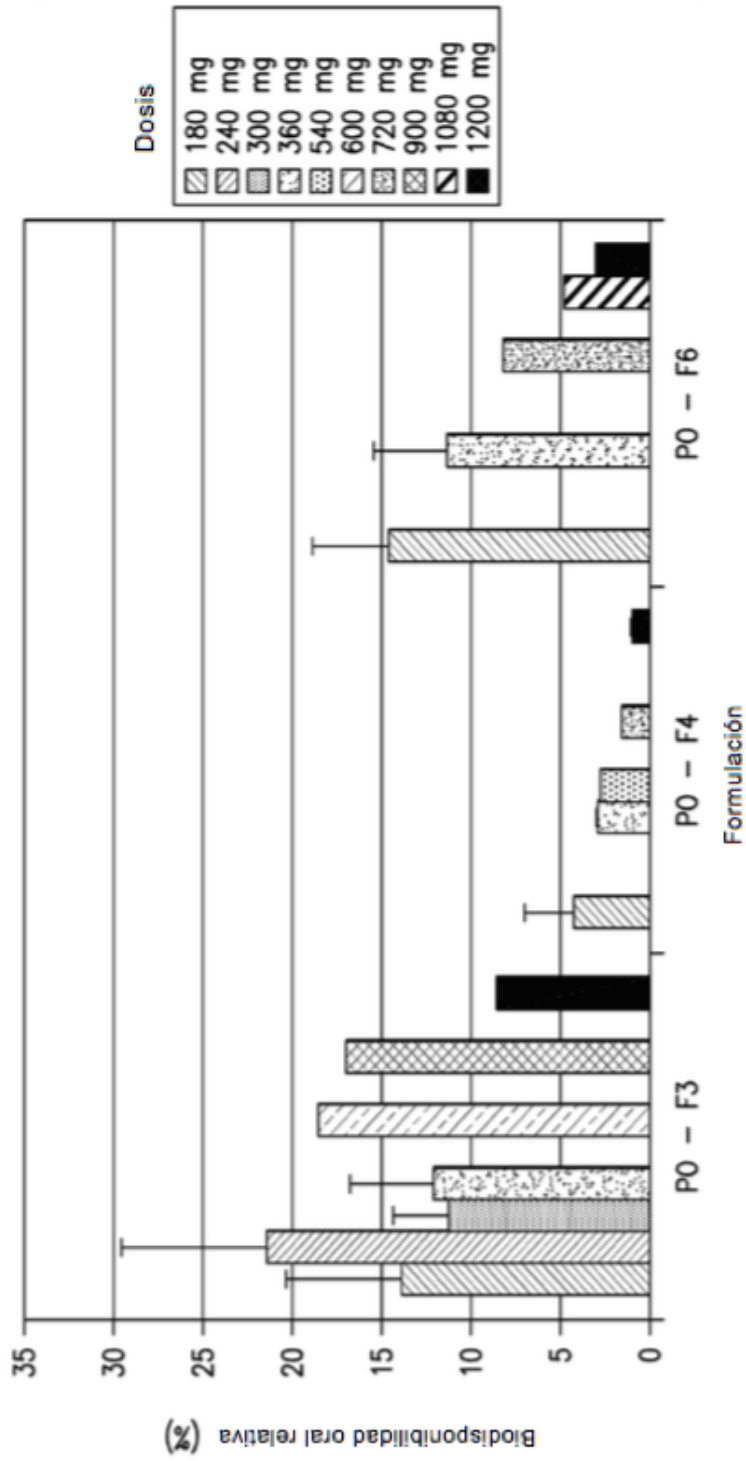
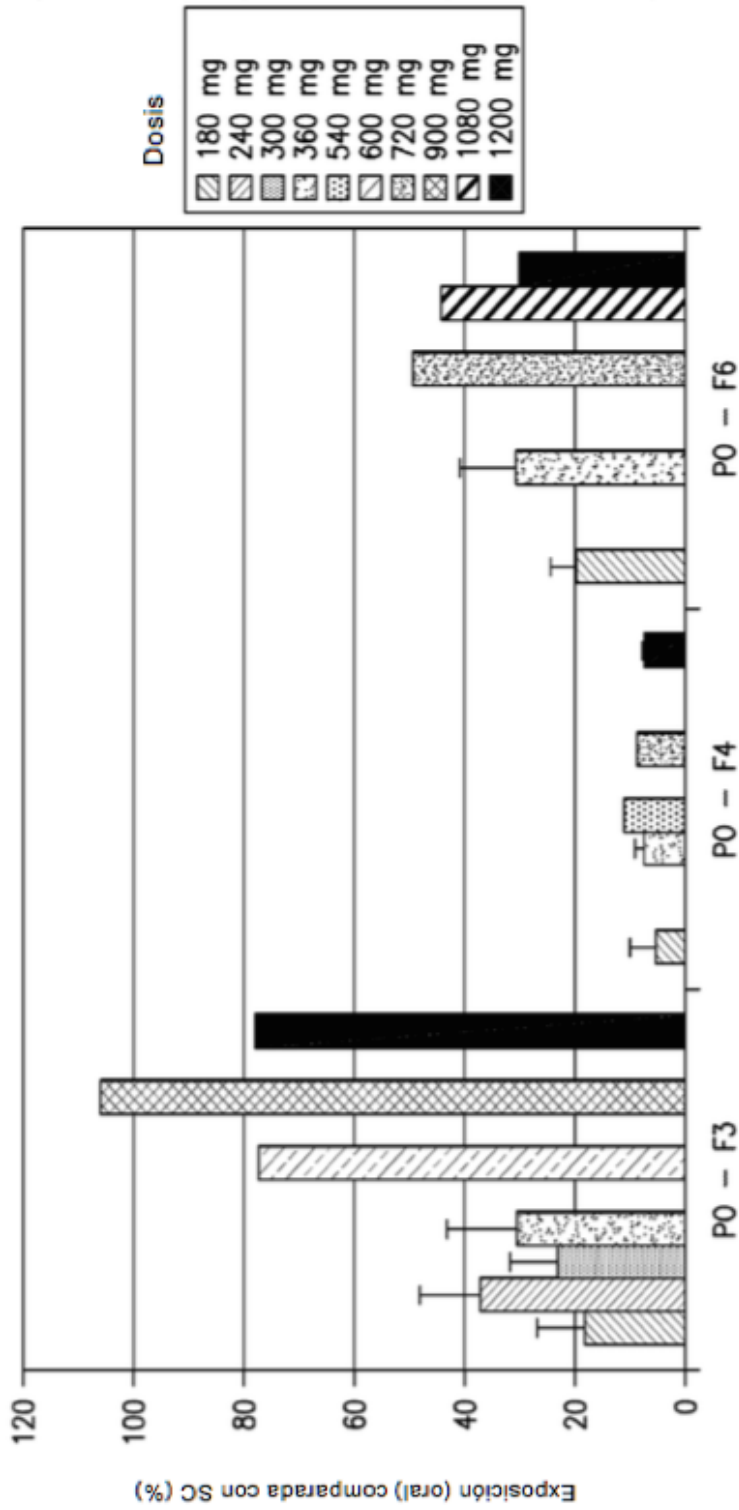


FIG.14



**FIG.15**

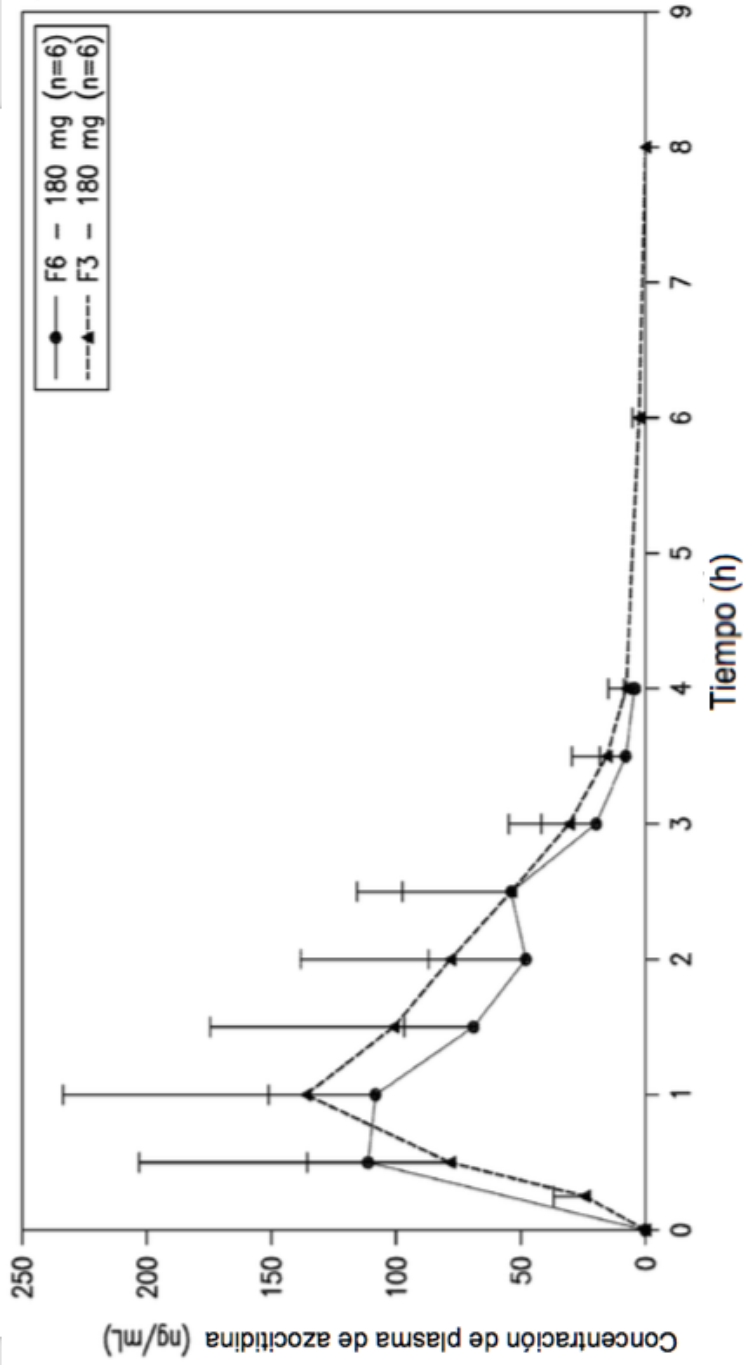


FIG.16

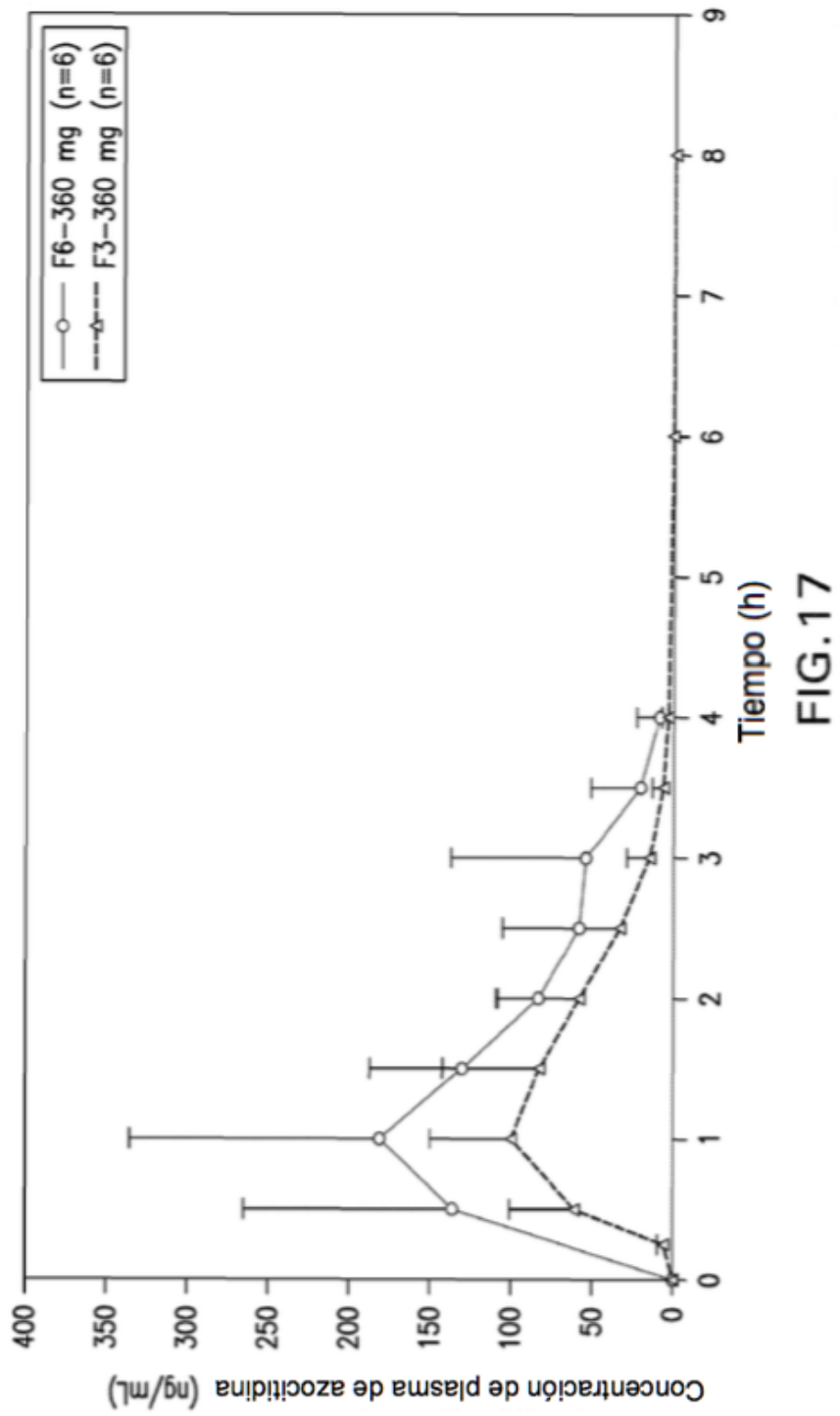


FIG.17



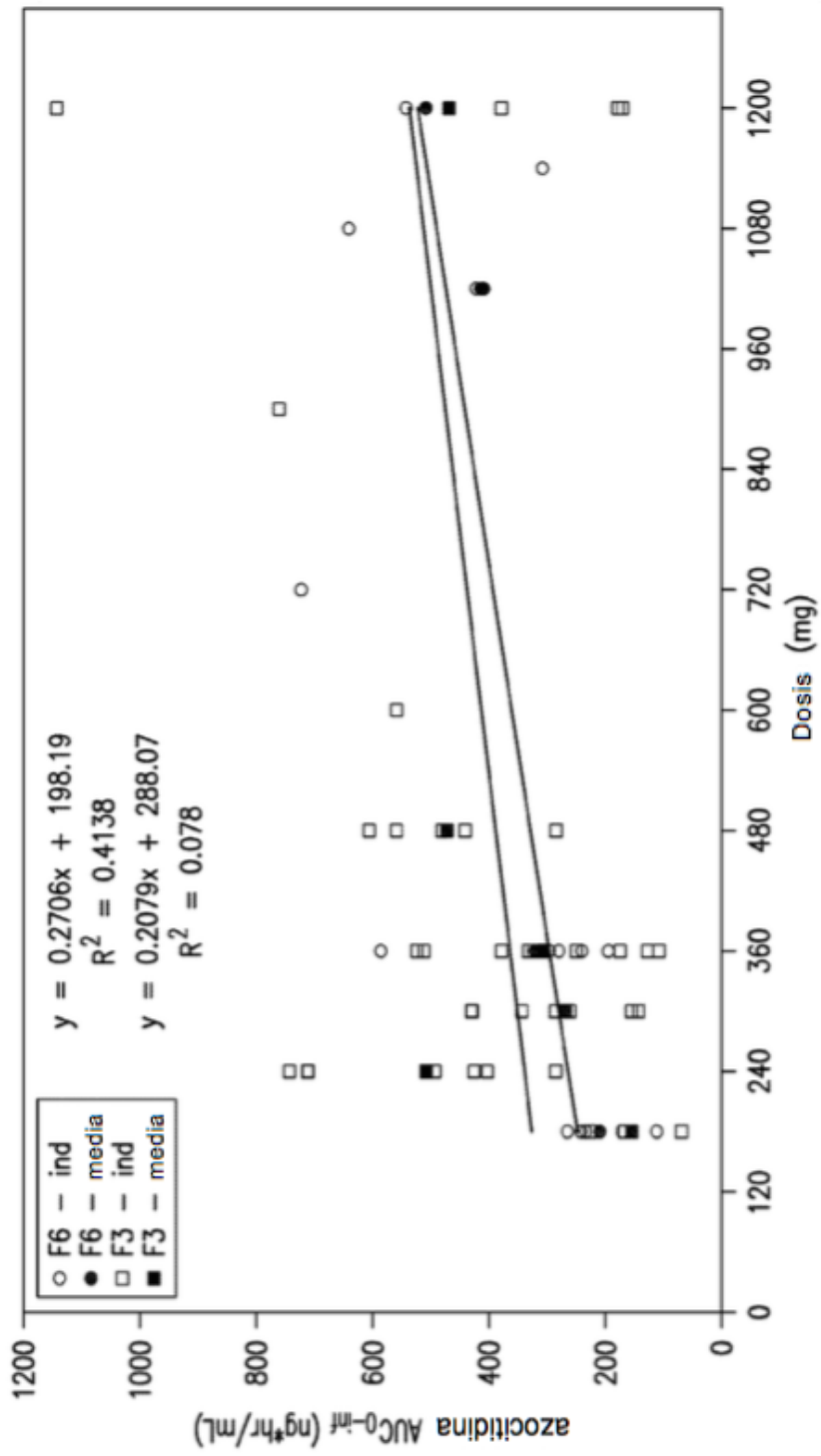


FIG. 18

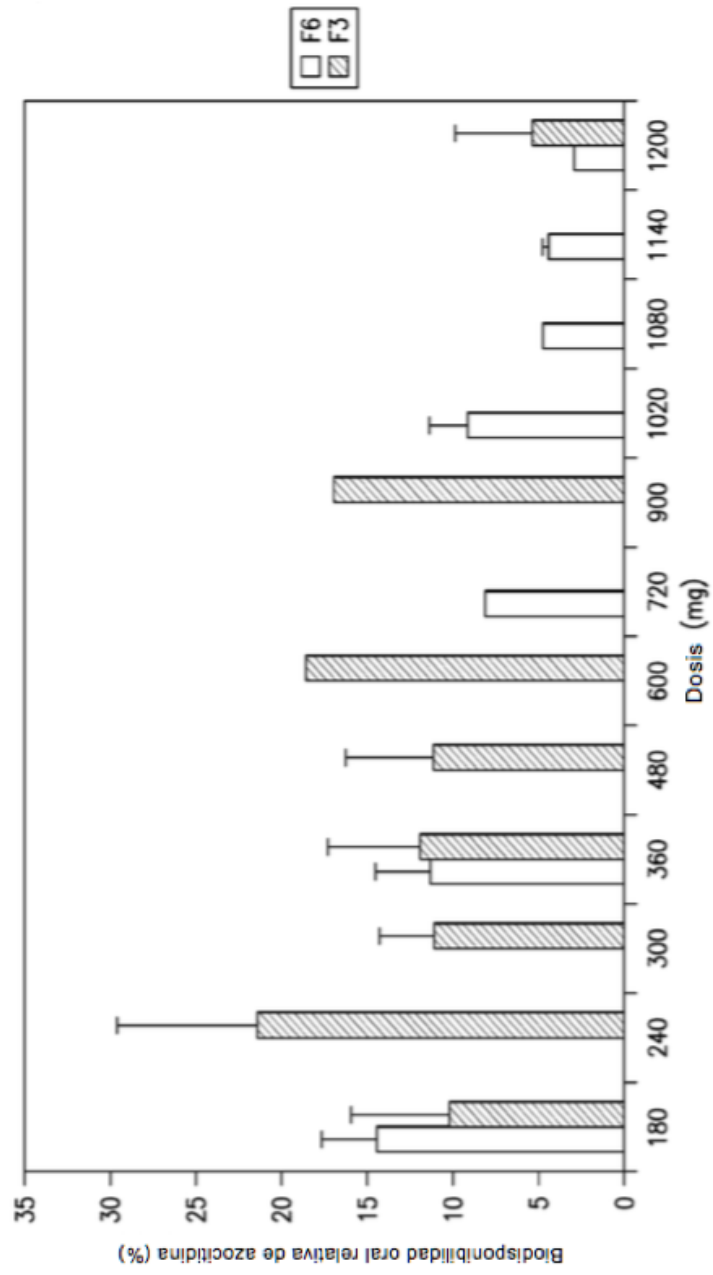


FIG.19

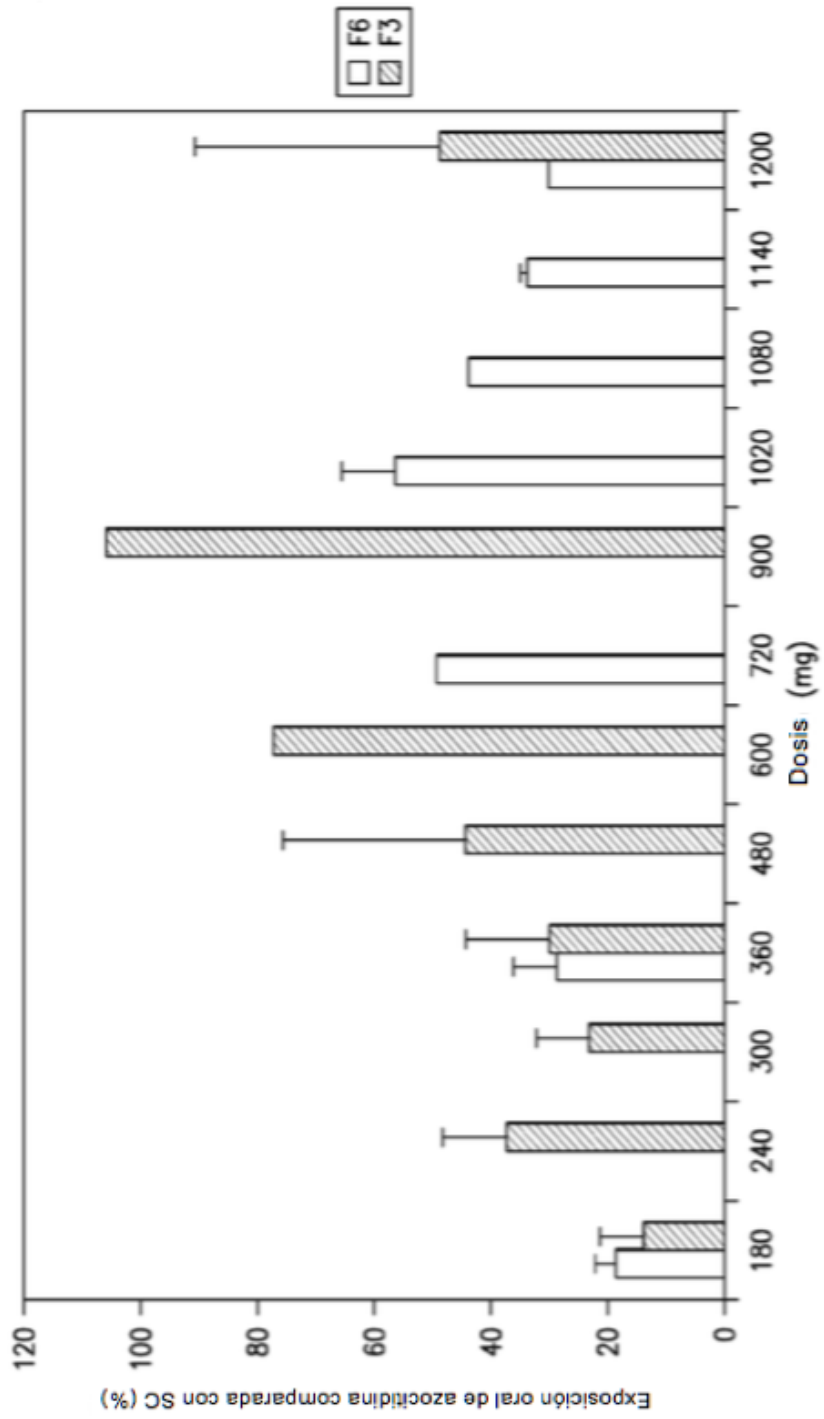


FIG.20