



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112016007729-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 07/10/2014

**(45) Data de Concessão:** 16/05/2023

**(54) Título:** FORMA DE DOSAGEM COMPREENDENDO (S)-3-((4- (MORFOLINOMETIL)BENZIL)ÓXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDINA-2,6- DIONA E KIT QUE A COMPREENDE

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/48.

**(30) Prioridade Unionista:** 08/10/2013 US 61/888,419.

**(73) Titular(es):** CELGENE CORPORATION.

**(72) Inventor(es):** DARSHAN PARIKH; ANIL MENON.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2014059424 de 07/10/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2015/054199 de 16/04/2015

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 07/04/2016

**(57) Resumo:** FORMULAÇÕES DE (S)-3-((4- (MORFOLINOMETIL)BENZIL)ÓXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDINA-2,6-DIONA. Composições farmacêuticas e formas de dosagem únicas de (S)-3-((4- (morfolinometil)benzil)óxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, ou um estereoisômero, pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, ou clatrato farmaceuticamente aceitável, são providas neste documento. Também são providos aqui, métodos de tratamento, administração ou prevenção de vários distúrbios, tais como câncer, uma doença inflamatória e/ou um distúrbio relacionado ao sistema imunológico.

**FORMA DE DOSAGEM COMPREENDENDO (S)-3-((4-(MORFOLINOMETIL)BENZIL)ÓXI)-1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDINA-2,6-DIONA E KIT QUE A COMPREENDE**

[0001] O presente pedido reivindica a prioridade do Pedido Provisório Norte-Americano Nº 61/888.419, depositado em 8 de outubro de 2013, cuja totalidade está incorporada aqui por referência.

**Campo**

[0002] São providas neste documento formulações e formas de dosagem de (S)-3-((4-(morfolinometil)benzil)óxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona ou CC-220. Métodos de uso das formulações e formas de dosagem também são providos aqui.

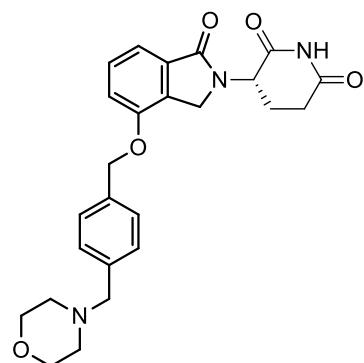
**Antecedentes**

[0003] As substâncias ativas são, em geral, administradas como parte de uma formulação em combinação com um ou mais agentes que servem a funções farmacêuticas especializadas e variadas. As formas de dosagem de vários tipos podem ser feitas por meio do uso seletivo de excipientes farmacêuticos. Como os excipientes farmacêuticos têm várias funções e contribuem para as formulações farmacêuticas de muitas maneiras diferentes, por exemplo, solubilização, diluição, espessamento, estabilização, conservação, coloração, flavorizante etc. as propriedades que são comumente consideradas ao formular uma substância de fármaco ativa, incluem a biodisponibilidade, a facilidade de fabricação, a facilidade de administração e a estabilidade da forma de dosagem. Devido às diferentes propriedades da substância de fármaco ativa a ser formulada, as formas de dosagem normalmente requerem excipientes farmacêuticos que são excepcionalmente adaptados à substância de fármaco ativa para obter propriedades físicas e farmacêuticas vantajosas.

[0004] (S)-3-((4-(morfolinometil)benzil)óxi)-1-oxoisoindolin-2-

il)piperidina-2,6-diona (“Composto A”), que também é conhecido como CC-220, é um composto imunomodulatório que inibe visivelmente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e outras citocinas inflamatórias em hPBMC estimulado por LPS e todo sangue humano. TNF- $\alpha$  é uma citocina inflamatória produzida por macrófagos e monócitos durante a inflamação aguda e é responsável por uma faixa diversificada de eventos de sinalização dentro das células. TNF- $\alpha$  pode desempenhar um papel patológico em câncer, doenças inflamatórias e relacionadas ao sistema imunológico. Sem estar limitada pela teoria, um dos efeitos biológicos exercidos pelo Composto A é a redução da síntese de TNF- $\alpha$ . O Composto A intensifica a degradação de TNF- $\alpha$  mRNA e também inibe potencialmente IL-1  $\beta$  e estimula IL-10 sob essas condições. Além disso, sem estar limitado por qualquer teoria particular, o Composto A é um coestimulador potente de células T e aumenta a proliferação celular de forma dependente de dose em condições adequadas. Além disso, sem estarem limitados pela teoria, os efeitos biológicos exercidos pelo Composto A incluem, entre outros, efeitos de modulação antiangiogênicos e imunes.

[0005] (S)-3-((4-((4-(morfolinometil)benzil)óxi)-1-oxoisooindolin-2-il)piperidina-2,6-diona e métodos de preparação do mesmo estão descritos, por exemplo, na Publicação de Patente Norte-americana Nº 2011/0196150, cuja totalidade está incorporada neste documento por referência. O Composto A tem a seguinte estrutura:



## Composto A

[0006] Devido as suas propriedades farmacológicas diversificadas, o Composto A é útil no tratamento, prevenção, e/ou administração de várias doenças ou distúrbios. No entanto, o Composto A é propenso à hidrólise e implica em desafios de estabilidade química. Portanto, existe uma necessidade de formas de dosagem do Composto A tendo propriedades físicas e farmacêuticas vantajosas.

### Sumário

[0007] São providas aqui formas de dosagem farmacêuticas do Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis das mesmas.

[0008] Também são providos aqui métodos de tratamento, administração, melhora e/ou prevenção de doenças, distúrbios e/ou condições associadas às doenças relacionadas ao sistema imunológico e inflamatórias, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, nas formas de dosagem aqui descritas.

[0009] Exemplos de doenças ou distúrbios inflamatórios e relacionados ao sistema imunológico que podem ser tratadas, administradas ou prevenidas pela administração de uma quantidade terapêutica, ou profilaticamente eficaz do Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis nas formas de dosagem descritas neste documento, incluem, entre outras, lúpus, esclerodermia, lúpus pérnio, sarcoidose, síndrome de Sjögren, vasculite induzida por ANCA, síndrome antifosfolipídeo, miastenia gravis, síndrome de Sjögren,

vasculite induzida por ANCA, síndrome antifosfolipídeo, miastenia gravis, doença de Addison, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome de anticorpo antifosfolipídeo, síndrome antifosfolipídeo (primária ou secundária), asma, gastrite autoimune, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença de ouvido interno autoimune, doença linfoproliferativa autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, doença de Balo, doença de Behçet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, penfigoide cicatricial (por exemplo, penfigoide de membrana mucosa), doença de aglutininas frias, doença de degos, dermatite hepatiforme, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Goodpasture, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tireoidite de Hashimoto (doença de Hashimoto; tireoidite autoimune), fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática, nefropatia por IgA, artrite juvenil, líquen plano, doença de Ménière, doença do tecido conjuntivo misto, morfeia, narcolepsia, neuromiopia, distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos (PANDAs), pênfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, policondrite, polimialgia reumática, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, doença de Raynaud (fenômeno de Raynaud), síndrome de Reiter, policondrite recidivante, febre reumática, síndrome de Sjögren, síndrome da pessoa rígida (síndrome de Moersch-Woltmann), arterite de Takayasu, arterite temporal (arterite de células gigantes), uveíte, vasculite (por exemplo, vasculite não associada com lúpus eritematoso), vitiligo, e/ou granulomatose de Wegener.

[0010] Também são providos neste documento métodos de tratamento, administração, melhoria e/ou prevenção de câncer, incluindo câncer primário e metastático, bem como câncer que é refratário, reincidente ou resistente à quimioterapia convencional, que compreende administrar a um paciente que

necessita de tal tratamento ou prevenção, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de (S)-3-(4-((4-(morfolinometil)benzil)óxi)-1-oxoisooindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, ou seja, Composto A, nas formas de dosagem descritas aqui.

[0011] Em determinadas modalidades, são providas métodos, neste documento, para o tratamento ou administração de linfoma, mieloma múltiplo, leucemia e tumores sólidos.

[0012] O linfoma é selecionado do grupo consistindo em linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfomas relacionadas à AIDS, linfoma anaplásico de célula grande, linfoma angioimunoblastico, linfoma de célula NK blástico, linfoma de Burkitt, linfoma tipo Burkitt (linfoma de célula não clivada pequena), linfoma linfocítico pequeno, linfoma de célula T cutânea linfoma de célula B grande difuso, linfoma de célula T tipo enteropatia, linfoma linfoblastico, linfoma de células do manto, linfoma de zona marginal, linfoma de célula T nasal, linfoma pediátrico, linfoma de célula T periférico, linfoma do sistema nervoso central primário, linfomas transformados, linfomas de célula T relacionados ao tratamento, e macroglobulinemia de Waldenstrom.

[0013] A leucemia é selecionada do grupo consistindo em leucemia mieloide aguda (AML), leucemia de célula T, leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfocítica crônica (CLL) e a leucemia linfoblastica aguda (ALL).

[0014] O tumor sólido é selecionado do grupo consistindo em melanoma, tumores de cabeça e pescoço, carcinoma de mama, carcinoma de pulmão de célula não pequena, carcinoma de ovário, carcinoma de pâncreas, carcinoma de próstata, carcinoma colorretal e carcinoma hepatocelular.

[0015] O câncer é de malignidade avançada, amiloidose, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástase de cérebro múltipla, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma do tronco cerebral, tumor cerebral maligno de

prognóstico ruim, glioma maligno, astrocitoma anaplásico, oligodendrogioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma do reto, câncer colorretal de Dukes C & D, carcinoma colorretal inoperável, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariótipa, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de célula T cutâneo, linfoma de célula B cutâneo, linfoma de célula B grande difuso, linfoma folicular de grau baixo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusão pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tecido mole, esclerodermia, vasculite cutânea, histiocitose de célula de Langerhans, leiomiossarcoma, fibrodisplasia ossificante progressiva, câncer de próstata hormônio refratário, sarcoma de tecido mole de alto risco ressecado, carcinoma hepatocelular inoperável, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, câncer da trompa de falópia, câncer de próstata independente de androgênio, câncer de próstata não metastático de grau IV dependente de androgênio, câncer de próstata insensível a hormônio, câncer de próstata insensível à quimioterapia, carcinoma papilar de tireoide, carcinoma folicular de tireoide, carcinoma medular de tireoide, ou leiomioma.

[0016] O Composto A da invenção, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, destina-se para uso no tratamento de todas as doenças, distúrbios ou condições descritas neste documento.

### **Definições**

[0017] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, uma composição que é “substancialmente livre” de um composto significa que a composição contém menos que cerca de 20 por cento em peso, de preferência, menos que cerca de 15 por cento em peso, mais preferivelmente, menos que

cerca de 10 por cento em peso, mais preferivelmente, menos que cerca de 7 por cento em peso, ainda mais preferivelmente, menos que cerca de 5 por cento em peso e, mais preferivelmente, menos que cerca de 3 por cento em peso do composto.

[0018] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, o termo “estereomericamente puro” significa uma composição que compreende um estereoisômero de um composto e é substancialmente livre de outros estereoisômeros deste composto. Por exemplo, uma composição estereomericamente pura de um composto, tendo um centro quiral será substancialmente livre do enantiômero oposto do composto. Uma composição estereomericamente pura de um composto, tendo dois centros quirais será substancialmente livre de outros diastereômeros do composto. Um composto puro estereomericamente típico compreende mais que cerca de 80 por cento em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 20 por cento em peso de outros estereoisômeros do composto, de preferência, mais que cerca de 85 por cento em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 15 por cento em peso de outros estereoisômeros do composto, mais preferivelmente, mais que cerca de 90 por cento em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 10 por cento em peso de outros estereoisômeros do composto, ainda mais preferivelmente, mais que cerca de 95 por cento em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 5 por cento em peso de outros estereoisômeros do composto e, mais preferivelmente, mais que cerca de 97 por cento em peso de um estereoisômero do composto e menos que cerca de 3 por cento em peso de outros estereoisômeros do composto.

[0019] Como usado aqui e salvo indicação em contrário, o termo “enantiomericamente puro” significa uma composição esterionericamente

pura de um composto, tendo um centro quiral.

[0020] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, o termo “mistura racêmica” refere-se a uma mistura equimolar de um par de enantiômeros.

[0021] Como usado aqui, salvo especificado em contrário, o termo “sal(is) farmaceuticamente aceitável(is)”, como usado aqui inclui, entre outros, sais de porções ácidas ou básicas de talidomida. As porções básicas são capazes de formar uma grande variedade de sais com vários ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos que podem ser usados para preparar os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis desses compostos básicos, são aqueles que formam sais de adição de ácido não tóxico, ou seja, sais que contêm ânions farmacologicamente aceitáveis. Os ácidos orgânicos adequados incluem, entre outros, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, lático, mandélico, cinâmico, oleico, tânico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutâmico, glucônico, glicurônico, sacárico, isonicotínico, metanossulfônico, etanossulfônico, *p*-toluenossulfônico, benzenossulfônico, ou ácidos pamoicos (ou seja, 1,1'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)). Os ácidos inorgânicos adequados incluem, entre outros, ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico ou nítrico. Os compostos que incluem uma porção amina podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com vários aminoácidos, além dos ácidos acima mencionados. As porções químicas que são ácidas na natureza são capazes de formar sais base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Exemplos de tais sais são sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso e, particularmente, sais de cálcio, magnésio, sódio, lítio, zinco, potássio ou ferro.

[0022] Como usado neste documento e salvo especificado em contrário, o

termo “solvato” significa um composto provido aqui ou um sal do mesmo, que inclui ainda uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente ligado por forças intermoleculares não covalentes. Quando o solvente é água, o solvente é um hidrato.

[0023] Como usado neste documento, e a menos que especificado em contrário, o termo “tautômeros” refere-se a isômeros constitucionais de um composto aqui provido ou um sal do mesmo, que são prontamente intercôversíveis. Um composto pode existir como um tautômero único ou uma mistura de tautômeros. Isto pode assumir a forma de tautomerismo de próton no composto que contém, por exemplo, um grupo imino, ceto ou oxima; ou o conhecido tautomerismo de valência no composto que contêm uma porção aromática. Por conseguinte, um único composto pode apresentar mais de um tipo de isomerismo.

[0024] Como usado aqui, e salvo especificado em contrário, o termo “clatrato” refere-se a um composto de inclusão, em que um composto provido aqui ou um sal do mesmo está em uma caixa formada por uma molécula hospedeira ou por uma rede de moléculas hospedeiras.

[0025] Como usado neste documento e salvo indicado em contrário, o termo “pró-fármaco” significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar ou do contrário reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para prover o composto. Exemplos de pró-fármacos incluem, entre outros, derivados de talidomida que inclui porções bio-hidrolisáveis, tais como amidas bio-hidrolisáveis, ésteres bio-hidrolisáveis, carbamatos bio-hidrolisáveis, carbonatos bio-hidrolisáveis, ureídeos bio-hidrolisáveis e análogos de fosfato bio-hidrolisáveis. Outros exemplos de pró-fármacos incluem derivados de talidomida, que incluem porções de -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO, ou -ONO<sub>2</sub>.

[0026] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, os

termos “carbamato bio-hidrolisável”, “carbonato bio-hidrolisável”, “ureído bio-hidrolisável”, “fosfato bio-hidrolisável” significa um carbamato, carbonato, ureído ou fosfato, respectivamente, de um composto que também: 1) não interfere com a atividade biológica do composto, mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como absorção, duração de ação, ou início de ação; ou 2) é biologicamente inativo, mas é convertido *in vivo* ao composto biologicamente ativo. Exemplos de carbamatos bio-hidrolisáveis incluem, entre outros, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas e poliéter aminas.

[0027] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, o termo “éster bio-hidrolisável” significa um éster de um composto que também: 1) não interfere com a atividade biológica do composto, mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como absorção, duração de ação, ou início de ação; ou 2) é biologicamente inativo, mas é convertido *in vivo* ao composto biologicamente ativo. Exemplos de ésteres bio-hidrolisáveis incluem, entre outros, alquil ésteres inferiores, alcoxiacilóxi ésteres, alquil acilamino, alquil ésteres e ésteres de colina.

[0028] Como usado neste documento e salvo indicação em contrário, o termo “amida bio-hidrolisável” significa uma amida de um composto que também: 1) não interfere com a atividade biológica do composto, mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como absorção, duração de ação, ou início de ação; ou 2) é biologicamente inativo, mas é convertido *in vivo* ao composto biologicamente ativo. Exemplos de amidas bio-hidrolisáveis incluem, entre outras, alquil amidas inferiores, amidas  $\alpha$ -aminoácidas, alcoxiacil amidas e alquilaminoalquilcarbonil amidas.

[0029] Como usado aqui, e salvo especificado em contrário, os termos

“tratar”, “tratando” e “tratamento” contemplam uma ação que ocorre quando um paciente está sofrendo de doença ou distúrbio especificado, que reduz a severidade da doença ou distúrbio, ou retarda ou diminui a progressão da doença ou distúrbio.

[0030] Como usado neste documento, e salvo especificado em contrário, os termos “prevenir”, “prevenindo” e “prevenção” referem-se à prevenção do início, recorrência ou propagação de uma doença ou distúrbio, ou de um ou mais sintomas do mesmo. Os termos “prevenir”, “prevenindo” e “prevenção” contemplam uma ação que ocorre antes de um paciente começar a sofrer da doença ou distúrbio especificado, que inibe ou reduz a gravidade da doença ou distúrbio.

[0031] Como usado neste documento, e salvo indicação em contrário, os termos “controlar”, “controlando” e “controle” abrangem prevenir a recorrência da doença ou distúrbio especificado em um paciente que já tenha sofrido com a doença ou distúrbio, e/ou aumentando o tempo que um paciente que tenha sofrido com a doença ou distúrbio permanece em remissão. Os termos abrangem modular o limiar, desenvolvimento e/ou duração da doença ou distúrbio, ou mudar a maneira que um paciente responde à doença ou distúrbio.

[0032] Como usado neste documento, e salvo especificado em contrário, o termo “cerca de” abrangido, quando usado em conexão com doses, quantidades ou porcentagem em peso de ingredientes de uma composição ou uma forma de dosagem, significa dose, quantidade, ou porcentagem em peso que é reconhecida por aqueles de habilidade comum na técnica, para prover um efeito farmacológico equivalente daquele obtido da dose, quantidade ou porcentagem em peso especificada. Especificamente, o termo “cerca de” abrangido, contempla uma dose, quantidade ou porcentagem em peso dentro de 30%, 25%, 20%, 15%, 10% ou 5% da dose, quantidade, ou porcentagem em peso

especificada.

[0033] Como usado aqui, e salvo especificado em contrário, o termo “estável”, quando usado em conexão com uma formulação ou uma forma de dosagem, significa que o ingrediente ativo da formulação ou forma de dosagem permanece em sua forma desejada, por exemplo, permanece solubilizado a uma quantidade de tempo específica e não degrada ou agrega de forma significativa ou se torna modificado (por exemplo, como determinado por HPLC). Em algumas modalidades, cerca de 70 por cento ou mais, cerca de 80 por cento ou mais ou cerca de 90 por cento ou mais do composto permanece solubilizado após o período especificado. Como usado neste documento, e salvo especificado em contrário, o termo “método de tratamento, controle, melhoria e/ou prevenção de doenças, distúrbios e/ou condições conforme descrito abaixo compreendendo a administração de uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou mistura racêmica farmaceuticamente aceitável do mesmo” também significa que uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou mistura racêmica farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser usada para um método de tratamento, controle, melhoria ou prevenção de doenças, distúrbios e/ou condições, conforme descrito abaixo.

### **Descrição detalhada**

[0034] São providas aqui composições farmacêuticas e formas de dosagem do Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou mistura racêmica farmaceuticamente aceitável das mesmas. Em algumas modalidades, as composições e formas de dosagem são adequadas para administração oral a um paciente. Em outras modalidades,

as composições e formas de dosagem providas aqui exibem propriedades físicas e/ou farmacológicas vantajosas. Tais propriedades incluem, entre outros, facilidade de ensaio, uniformidade de teor, propriedades de fluxo para fabricação, dissolução e biodisponibilidade, e estabilidade. Em determinadas modalidades, as composições e formas de dosagem aqui providas têm uma vida útil de pelo menos cerca de 6 meses, pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de 18 meses, pelo menos cerca de 24 meses, pelo menos cerca de 30 meses, ou pelo menos cerca de 36 meses sem refrigeração. Em determinadas modalidades, “sem refrigeração” refere-se a uma temperatura igual ou superior a 20 °C.

[0035] Também são providos aqui kits compreendendo composições farmacêuticas e formas de dosagem providas aqui. Também são providas neste documento métodos de tratamento, controle e/ou prevenção de uma doença ou distúrbio, que compreende administrar a um paciente em necessidade dos mesmos, uma composição farmacêutica ou uma forma de dosagem provida aqui.

### **Composições e formas de dosagem**

[0036] Em uma modalidade, é provida neste documento uma forma de dosagem única para administração oral a um ser humano compreendendo: uma quantidade igual ou maior que cerca de 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 18 ou 20 mg de um ingrediente ativo; e um excipiente farmaceuticamente aceitável; em que o ingrediente ativo é Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou mistura racêmica farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, a quantidade de ingrediente ativo é de cerca de 0,01 a cerca de 20 mg, de cerca de 0,03 a cerca de 15 mg, cerca de 0,05 a cerca de 10 mg, de cerca de 0,08 a

cerca de 5 mg, de cerca de 0,1 mg a cerca de 10 mg, de cerca de 0,1 mg a cerca de 2 mg ou de cerca de 0,1 a cerca 1 mg. Em uma modalidade, a quantidade do ingrediente ativo é de cerca de 0,3 mg. Em outra modalidade, a quantidade do ingrediente ativo é de cerca de 0,1 mg. Em outra modalidade, a quantidade do ingrediente ativo é de cerca de 0,2 mg. Em outra modalidade, a quantidade do ingrediente ativo é de cerca de 0,3 mg. Em outra modalidade, a quantidade do ingrediente ativo é de cerca de 0,5 mg.

[0037] As formulações e composições farmacêuticas providas aqui podem ser apresentadas como formas de dosagem discretas, tais como cápsulas (por exemplo, cápsulas gelatinosas), cápsulas ovais, comprimidos, pastilhas, losangos, dispersões e supositórios cada um contendo uma quantidade predeterminada de um ingrediente ativo como um pó ou em grânulos, uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, uma emulsão de óleo em água, ou uma emulsão líquida de água em óleo. Por causa de sua facilidade de administração, os comprimidos, cápsulas ovais e cápsulas representam formas de dosagem oral únicas.

[0038] Os comprimidos, *caplets* (comprimidos com formato de cápsulas) e cápsulas contém, tipicamente, de cerca de 50 mg a cerca de 500 mg da composição farmacêutica (ou seja, ingrediente ativo e excipiente(s)). As cápsulas podem ser de qualquer tamanho. Exemplos de tamanhos padrão incluem nº 000, nº 00, nº 0, nº 1, nº 2, nº 3, nº 4 e nº 5. Vide, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18th ed., 1990), que está incorporado por referência. Em algumas modalidades, as cápsulas providas aqui são de tamanho nº 1 ou maior, nº 2 ou maior, nº 3 ou maior, ou nº 4 ou maior.

[0039] Também são providas neste documento composições farmacêuticas anidras e formas de dosagem, incluindo um ingrediente ativo, já

que a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (por exemplo, 5 por cento) é amplamente aceita nas *técnicas farmacêuticas como um meio de simular a vida útil*, ou seja, armazenamento a longo prazo, a fim de determinar características, tais como a vida útil ou a estabilidade das formulações ao longo do tempo. *Vide, por exemplo*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Com efeito, água e calor aceleram a decomposição. Assim, o efeito da água em uma formulação pode ser de grande importância, já que a hidratação e/ou umidade é comumente encontrada durante a fabricação, manipulação, acondicionamento, armazenamento, expedição e uso das formulações. Sem estar limitado a uma teoria particular, descobriu-se que o Composto A é facilmente degradado por hidrólise, e assim, é fundamental que todos os ingredientes nas formas de dosagem sejam *anidro* ou tenham um *teor de água* muito baixo.

[0040] As composições *farmacêuticas anidras* devem ser preparadas e armazenadas de tal forma que a natureza anidra seja mantida. Nesse sentido, em algumas modalidades, as composições anidra são acondicionadas usando materiais conhecidos para evitar a exposição à água, de modo que podem ser incluídos nos kits formulários adequados. Exemplos de embalagem adequados incluem, entre outros, folhas hermeticamente vedadas, plástico ou similar, recipientes de dose unitária, embalagens de blister e embalagens tipo strip.

[0041] Nesse sentido, também é provido aqui um método de preparação de uma formulação farmacêutica sólida, incluindo um ingrediente ativo por meio da mistura do ingrediente ativo e um excipiente sob condições anidras ou condições de baixa hidratação/umidade, em que os ingredientes são substancialmente livres de água. O método pode incluir ainda o acondicionamento da formulação sólida anidra ou não higroscópica, sob

condições de baixa umidade. Com o uso de tais condições, o risco reduzido de contato com a água e a degradação do ingrediente ativo pode ser prevenido ou substancialmente reduzido.

[0042] Em uma modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 10 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 3 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 3 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 1 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende de cerca de 0,1 a cerca de 0.5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, compreende cerca de 0,1 por cento

em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, comprehende cerca de 0,14 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, comprehende cerca de 0,144 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, comprehende cerca de 0,4 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, comprehende cerca de 0,43 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, comprehende cerca de 0,432 por cento em peso do peso total da composição.

[0043] Em uma modalidade, o ingrediente ativo e veículo, diluente, aglutinante, ou material de enchimento são misturados diretamente como descrito neste documento. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento comprehende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0044] Em uma modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento comprehende de cerca de 70 a cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento comprehende de cerca de 80 a cerca de 99,9 por cento

em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende de cerca de 85 a cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende de cerca de 90 a cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende de cerca de 95 a cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende de cerca de 99 a cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende cerca de 99,6 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende cerca de 99,9 por cento em peso do peso total da composição.

[0045] Em uma modalidade, as formas de dosagem providas neste documento compreendem tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 70 a cerca de 99,5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 80 a cerca de 99,5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 85 a cerca de 99 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 90 a cerca de 99,5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 95 a cerca de 99,3 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem de cerca de 99 a cerca de 99,5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem cerca

de 99,3 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, a lactose e o amido compreendem cerca de 99,5 por cento em peso do peso total da composição.

[0046] Em uma modalidade, a razão de lactose:amido na forma de dosagem é de cerca de 1:1 a cerca de 5:1. Em uma modalidade, a razão de lactose: amido na forma de dosagem é cerca de 3:1.

[0047] Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende um lubrificante. Em uma modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,2 mg de lubrificante. Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,22 mg de lubrificante. Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,225 mg de lubrificante. Em uma modalidade, o lubrificante é ácido esteárico.

[0048] Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende um lubrificante. Em uma modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,4 mg de lubrificante. Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,37 mg de lubrificante. Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,375 mg de lubrificante. Em outra modalidade, a forma de dosagem compreende cerca de 0,45 mg de lubrificante. Em uma modalidade, o lubrificante é ácido esteárico.

[0049] Em uma modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,01 a cerca de 5 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,01 a cerca de 1 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,01 a cerca de 1 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,01 a cerca de 0,5 por cento em peso do peso total da

composição. Em outra modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,2 a cerca de 0,3 por cento em peso do peso total da composição. Em outra modalidade, o lubrificante, por exemplo, ácido esteárico compreende de cerca de 0,3 por cento em peso do peso total da composição.

[0050] Em algumas modalidades, devido ao fato de que é típico obter o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a uma pureza inferior a 100%, as formulações e formas de dosagem providas neste documento podem ser definidas como composições, formulações ou formas de dosagem que compreendem o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a uma quantidade que provê a potência de uma quantidade específica de Composto A 100% puro.

[0051] Por exemplo, em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem única compreendendo: 1) Composto A, ou pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,3 mg do Composto A; e 2) cerca de 74,7 mg de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento, respectivamente. Em uma modalidade, a quantidade de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento é de cerca de 75 mg.

[0052] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,3 mg do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o peso total da forma de dosagem é de cerca de 75 mg. Em

uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 4 ou cápsula maior. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento e um lubrificante.

[0053] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 75 mg, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 18.075 mg de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0054] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 75 mg e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,2 mg. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,225 mg.

[0055] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um estereoisômero, pró-fármaco, sal, solvato ou clatrato farmaceuticamente aceitável do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,3 mg de Composto A; 2) cerca de 18.075 mg de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,225 mg de ácido esteárico; e 4) lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 75 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 4 ou cápsula maior.

[0056] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de

dosagem única compreendendo: 1) Composto A, ou pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,1 mg do Composto A; e 2) cerca de 74,9 mg de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento, respectivamente. Em uma modalidade, a quantidade de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento é de cerca de 75 mg.

[0057] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,1 mg do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o peso total da forma de dosagem é de cerca de 75 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 4 ou cápsula maior. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento e um lubrificante.

[0058] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 75 mg, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 18,75 mg de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0059] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de

cerca de 75 mg e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,22 mg. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,225 mg.

[0060] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,1 mg de Composto A; 2) cerca de 18,75 mg de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,225 mg de ácido esteárico; e 4) lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 75 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 4 ou cápsula maior.

[0061] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem única compreendendo: 1) Composto A, ou pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,2 mg do Composto A; e 2) cerca de 149,8 mg de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento, respectivamente. Em uma modalidade, a quantidade de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento é de cerca de 150 mg.

[0062] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,2 mg do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o peso total da forma de dosagem é de cerca de 150 mg. Em

uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento e um lubrificante.

[0063] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 150 mg, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 37,5 mg de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0064] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 46,3 mg e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,4 mg. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,45 mg.

[0065] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,2 mg de Composto A; 2) cerca de 37,5 mg de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,45 mg de ácido esteárico; e 4) lactose anidra em a quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 150 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior.

[0066] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem única compreendendo: 1) Composto A, ou pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,5 mg do Composto A; e 2) cerca de 124,5 mg de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento, respectivamente. Em uma modalidade, a quantidade de um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento é de cerca de 125 mg.

[0067] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,5 mg do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o peso total da forma de dosagem é de cerca de 125 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento e um lubrificante.

[0068] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 125 mg, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 31,25 mg de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0069] Em uma modalidade onde o peso total da forma de dosagem é de cerca de 125 mg e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,37 mg. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma quantidade de cerca de 0,375 mg.

[0070] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,5 mg de Composto A; 2) cerca de 31,25 mg de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,375 mg de ácido esteárico; e 4) lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 125 mg. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior.

[0071] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê cerca de 0,432 porcentagem em peso do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento e um lubrificante.

[0072] Em uma modalidade onde a porcentagem em peso total do Composto A é de 0,432 por cento, o veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas

lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 25,0 por cento em peso de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0073] Em uma modalidade onde a porcentagem em peso total do Composto A é de 0,432 por cento, e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma porcentagem em peso de 0,300 por cento.

[0074] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê cerca de 0,432 por cento em peso de Composto A; 2) cerca de 25,0 por cento em peso de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,300 por cento em peso de ácido esteárico; e 4) lactose anidra a uma quantidade que leva a porcentagem em peso total a 100 por cento.

[0075] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê cerca de 0,144 por cento em peso do Composto A; e 2) um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em uma modalidade, o excipiente compreende um veículo, diluente, aglutinante ou material de enchimento. Em uma modalidade, os excipientes compreendem um veículo, diluente, aglutinante ou um material de enchimento e um lubrificante.

[0076] Em uma modalidade onde a porcentagem em peso total do Composto A é de 0,144 por cento, o veículo, diluente, aglutinante ou material de

enchimento compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, o excipiente compreende tanto lactose quanto amido. Em uma modalidade, onde ambas lactose e amido estão presentes na forma de dosagem, a forma de dosagem compreende cerca de 25,0 por cento em peso de amido, e o peso restante é preenchido por lactose. Em uma modalidade, a lactose é lactose anidra. Em outra modalidade, o amido é amido pré-gelatinizado.

[0077] Em uma modalidade onde a porcentagem em peso total do Composto A é de 0,144 por cento, e onde um lubrificante está presente, o lubrificante é ácido esteárico. Em uma modalidade, o ácido esteárico está presente a uma porcentagem em peso de 0,300 por cento.

[0078] Em uma modalidade, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê cerca de 0,432 por cento em peso de Composto A; 2) cerca de 25,0 por cento em peso de amido pré-gelatinizado; 3) cerca de 0,300 por cento em peso de ácido esteárico; e 4) lactose anidra a uma quantidade que leva a porcentagem em peso total a 100 por cento.

[0079] Em outra modalidade, é provida neste documento uma forma de dosagem compreendendo o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,3 mg do Composto A, que é estável por um período de pelo menos cerca de 12, cerca de 24, ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, onde tanto amido quanto lactose estão presentes na forma de dosagem, o amido está presente a uma quantidade de cerca de 18 mg, e a

lactose está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a cerca de 75 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende ainda ácido esteárico, a uma quantidade de cerca de 0,22 mg ou cerca de 0,225 mg. Em algumas modalidades, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,3 mg de Composto A, cerca de 18.075 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 0,225 mg de ácido esteárico; e lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 75 mg; em que a forma de dosagem é estável por um período de pelo menos, cerca de 12, cerca de 24 ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho 4 ou cápsula maior.

[0080] Em outra modalidade, é provida neste documento uma forma de dosagem compreendendo o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,1 mg do Composto A, que é estável por um período de pelo menos cerca de 12, cerca de 24, ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, onde tanto amido quanto lactose estão presentes na forma de dosagem, o amido está presente a uma quantidade de cerca de 18,75 mg, e a lactose está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a cerca de 75 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende ainda ácido esteárico, a uma quantidade de cerca de 0,22 mg ou cerca de 0,225 mg. Em algumas modalidades, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato,

clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,1 mg de Composto A, cerca de 18,75 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 0,225 mg de ácido esteárico; e lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 75 mg; em que a forma de dosagem é estável por um período de pelo menos, cerca de 12, cerca de 24 ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 4 ou cápsula maior.

[0081] Em outra modalidade, é provida neste documento uma forma de dosagem compreendendo o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,2 mg do Composto A, que é estável por um período de pelo menos cerca de 12, cerca de 24, ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, onde tanto amido quanto lactose estão presentes na forma de dosagem, o amido está presente a uma quantidade de cerca de 37,5 mg, e a lactose está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a cerca de 150 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende ainda ácido esteárico, a uma quantidade de cerca de 0,4 mg ou cerca de 0,45 mg. Em algumas modalidades, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,2 mg de Composto A, cerca de 37,5 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 0,45 mg de ácido esteárico; e lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 150 mg; em que a forma de dosagem é estável por

um período de pelo menos, cerca de 12, cerca de 24 ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior.

[0082] Em outra modalidade, é provida neste documento uma forma de dosagem compreendendo o Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,5 mg do Composto A, que é estável por um período de pelo menos cerca de 12, cerca de 24, ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende lactose e/ou amido. Em uma modalidade, onde tanto amido quanto lactose estão presentes na forma de dosagem, o amido está presente a uma quantidade de cerca de 31,25 mg, e a lactose está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a cerca de 125 mg. Em algumas modalidades, a forma de dosagem compreende ainda ácido esteárico, a uma quantidade de cerca de 0,37 mg ou cerca de 0,375 mg. Em algumas modalidades, é provido neste documento uma forma de dosagem compreendendo: 1) Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, presente a uma quantidade que provê potência de cerca de 0,5 mg de Composto A, cerca de 31,25 mg de amido pré-gelatinizado; cerca de 0,375 mg de ácido esteárico; e lactose anidra a uma quantidade que leva o peso total da forma de dosagem a 125 mg; em que a forma de dosagem é estável por um período de pelo menos, cerca de 12, cerca de 24 ou cerca de 36 meses sem refrigeração. Em uma modalidade, a forma de dosagem é adequada para administração em um tamanho nº 3 ou cápsula maior.

#### **Agentes ativos secundários**

[0083] Em determinadas modalidades, são providas aqui composições e

forma de dosagem do Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, que podem ainda compreender um ou mais ingredientes ativos secundários. Certas combinações podem funcionar em sinergia no tratamento de doenças ou distúrbios de tipos específicos e condições e sintomas associados com tais doenças ou distúrbios. O Composto A, ou um pró-fármaco, sal, solvato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, também pode funcionar para aliviar os efeitos adversos associados com certos agentes ativos secundários e vice-versa.

[0084] Os compostos ativos secundários específicos que podem estar contidos nas formulações e formas de dosagem providas aqui variam dependendo da indicação específica a ser tratada, prevenida ou administrada.

[0085] Por exemplo, para o tratamento, prevenção ou controle da doença, distúrbio ou condição como mencionado na seção 3, por exemplo, câncer, agentes ativos secundários incluem, entre outros: semaxanibe; ciclosporina; etanercepte; doxiciclina; bortezomibe; acivicina; aclarrubicina; cloridrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sódio; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatina; carmustina; cloridrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxibe; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; cloridrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel;

doxorrubicina; cloridrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirrubicina; erbulozol; cloridrato de esorrubicina; estramustina; estramustina fosfato de sódio; etanidazol; etoposídeo; fosfato de etoposídeo; etoprina; cloridrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxurridina; fosfato de fludarabina; fluorouracila; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sódio; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatina; irinotecano; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotídeo; letrozol; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozol; lometrexol de sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprolol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarila; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; pipossulfano; cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sódio; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazina; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sódio; esparsumicina; cloridrato de espirogermânio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sódio; taxotere; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfin; teniposídeo; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glicuronato de trimetrexato; triptorelina;

cloridrato de tubulozol; uracil mostarda; uredepa; vapreotídeo; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; vinglicinato sulfato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; e cloridrato de zorrubicina.

[0086] Outros agentes secundários incluem, entre outros: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolídeo; inibidores de angiogênese; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsal; antiandrogênio, carcinoma prostático; antiestrogênio; antineoplastono; oligonucleotídeos antisenso; glicinato de afidicolina; gene moduladores de apoptose; reguladores de apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminase; assulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrona; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastate; Antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados de beta-lactamase; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafídeo; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína quinase (ICOS); castanoespermina; cecropin B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina

816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; fator citolítico; citostatina; dacliximabe; decitabina; de-hidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; di-hidro-5-azacitidina; di-hidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrona; doxifluridina; doxorrubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomabe; eflornitina; elemeno; emitefur; epirrubicina; epristerídeo; análogo de estramustina; agonistas de estrogênio; antagonistas de estrogênio; etanidazol; fosfato de etoposídeo; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastima; finasterídeo; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorrunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolínio texafirina; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutationa; hepsulfama; heregulina; bisacetamida hexametileno; hipericina; ácido ibandrônico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastate; imatinibe (Gleevec®), imiquimode; peptídeos imunoestimulantes; inibidor do receptor de fator-1 de crescimento tipo insulina; agonistas de interferon; interferons; interleucinas; iobenguano; iododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplacto; irsogladina; isobengazol; iso-homo-halicondrina B; itasetrona; jasplakinolídeo; kahalalídeo F; triacetato de lamelarina-N; lanreotídeo; leinamicina; lenograstima; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; fator de inibição de leucemia; alfa-interferon de leucócito; leuprolídeo+estrogênio+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina linear; peptídeo dissacarídeo lipofílico; compostos de platina lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecano; lutécio texafirina; lisofilina;

peptídeos líticos ; maitansina; manostatina A; marimastate; masoprolol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores da matriz metaloproteinase; menogarila; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostima; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; saporina de fator de crescimento de fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostima; Erbitux, gonadotrofina coriônica humana; monofosforil lipídeo A+parede celular miobactéria sk; molidamol; agente anticancer mostarda; micaperóxido B; extrato da parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafareolina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstima; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrônico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; oblimersen (Genasense<sup>®</sup>); O6-benzilguanina; octreotídeo; oquicenona; oligonucleotídeos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; indutor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrônico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; pentosan polissulfato de sódio; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; álcool perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexima; placetina A; placetina B; inibidor do ativador de plasminogênio; complexo de platina; compostos de platina; complexo de platina-triamina; porfímero de sódio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteasoma; imunomodulador com base em proteína A; inibidor de proteína quinase C; inibidores de proteína quinase C, microalga; inibidores de proteína tirosina fosfatase; inibidores de purina nucleosídeo fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de

hemoglobina polioxetileno piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexedo; ramosetrona; inibidores de ras farnesil proteína transferase; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina demetilada; rênio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxila; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor 1 derivado de senescência; oligonucleotídeo senso; inibidores de transdução de sinal; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação de somatomedina; sonarmina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista do peptídeo intestinal vasoativo superativo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; tamoxifeno metiodeto; tauromustina; tazaroteno; tecogalano de sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfinha; teniposídeo; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; trombopoietina mimética; timalfasina; agonista do receptor de timopoietina; timotrinano; hormônio estimulante da tireoide; etil etiopurpurina estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; inibidores traducionais; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterídeo; inibidores de tirosina quinase; tifostinas; inibidores de UBC; ubenimex; urogenital fator inibidor de crescimento derivado de sinus; antagonistas do receptor de uroquinase; vapreotídeo; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorrelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorbe; e zinostatina estimalâmero.

[0087] Ainda outros agentes ativos secundários incluem, entre outros, 2-metoxiestradiol, telomestatina, indutores de apoptose em células de mieloma múltiplo (tais como, por exemplo, TRAIL), estatinas, semaxanibe, ciclosporina,

etanercepte, doxiciclina, bortezomibe, oblimersen (GenaSense®), remicade, docetaxel, celecoxibe, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatina, temozolomida, etoposídeo, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracila, leucovorina, irinotecano, xeloda, CPT-11, alfa-interferon, alfa-interferon peguilado (por exemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorrubicina lipossomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vimblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrônico, palmitronato, biaxin, bussulfano, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsênio, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, estramustina fosfato de sódio (Emcyt®), sulindac e etoposídeo.

[0088] Em outra modalidade, exemplos de agentes secundários específicos, de acordo com as indicações a serem tratadas, prevenidas, ou administradas podem ser encontrados nas referências a seguir, em que todos estão incorporados aqui em sua totalidade: A Patente Norte-americana Nº 6.281.230 e 5.635.517; a publicação norte-americana nº 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228 e 2005/0143344; e pedido provisório norte-americano nº 60/631.870.

[0089] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle da doença, distúrbio ou condição como mencionado sob a seção 3, por exemplo, de dor, incluem, entre outros, terapêuticos convencionais usados para tratar ou prevenir dor, tal como antidepressivos, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores do canal de cálcio, relaxantes musculares, analgésicos não narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatórios, inibidores de cox-2, agentes

imunomoduladores, antagonistas ou agonistas do receptor alfa-adrenérgico, agentes imunossupressores, corticosteroides, oxigênio hiperbárico, cetamina, outros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA e outros terapêuticos encontrados, por exemplo, em *Physician's Desk Reference* 2003. Exemplos específicos incluem, entre outros, acetato de ácido salicílico (Aspirina®), celecoxibe (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentônio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, cеторолако (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretílio, cetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzona®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), Bupropiona (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, cetamina, dextrometorfano, benzodiazepínicos, baclofeno, tizanidina e fenoxibenzamina.

[0090] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou administração de degeneração macular e síndromes relacionadas incluem, entre outros, um esteroide, um sensibilizante leve, uma integrina, um antioxidante, um interferon, um derivado de xantina, um hormônio de crescimento, um fator neutrotrófico, um regulador de neovascularização, um anticorpo anti-VEGF, uma prostaglandina, um antibiótico, um fitoestrogênio, um composto anti-inflamatório ou um composto de antiangiogênese, ou uma combinação dos mesmos. Exemplos específicos incluem, entre outros, verteporfina, purlitina, um esteroide angioestático,

rhuFab, interferon-2α, pentoxifilina, etiopurpurina estanho, motexafina, lucentis, lutécio, 9-flúor-11,21-di-hidróxi-16, 17-1-metiletilidinabis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (vide Patente Norte-americana Nº 6.225.348), tetraciclina e seus derivados, rifamicina e seus derivados, macrólidos, metronidazol (Patente Norte-americana Nº 6.218.369 e 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biochanina A, formononatina (Patente Norte-americana Nº 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (Patente Norte-americana Nº 5.770.589), talidomida, glutationa (Patente Norte-americana Nº 5.632.984), fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF), fator de transformação do crescimento b (TGF-b), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator ativador de plasminogênio tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetech Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas as referências citadas aqui estão incorporadas por referência em sua totalidade.

[0091] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de doenças de pele incluem, entre outros, ceratolíticos, retinoides, ácidos α-hidróxi, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferon, esteroides e agentes imunomoduladores. Exemplos específicos incluem, entre outros, 5-fluorouracila, masoprolol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amônio, ureia, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferon, corticosteroides, ácido transretinoico e colágenos, tais como colágeno da placenta humana, colágeno da placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

[0092] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de hipertensão pulmonar e distúrbios

relacionados, incluem, entre outros, anticoagulantes, diuréticos, glicosídeos cardíacos, bloqueadores do canal de cálcio, vasodilatadores, análogos da prostaciclina, antagonistas de endotelina, inibidores da fosfodiesterase (por exemplo, inibidores de PDE V), inibidores de endopeptidase, agentes de redução de lipídeos, inibidores de tromboxano e outros terapêuticos conhecidos para reduzir a pressão da artéria pulmonar. Exemplos específicos incluem, entre outros, warfarina (Coumadin®), um diurético, um glicosídeo cardíaco, digoxina-oxigênio, diltiazem, nifedipina, um vasodilatador, tal como prostaciclina (por exemplo, prostaglandina I2 (PGI2), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinala (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipina, epoprostenol (Floran®), treprostinala (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost e sildenafil (Viagra®).

[0093] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de doenças relacionadas ao asbesto incluem, entre outros, antraciclina, platina, agente de alquilação, oblimersen (Genasense®), cisplatina, ciclofosfamida, temodar, carboplatina, procarbazina, gliadel, tamoxifeno, topotecano, metotrexato, taxotere, irinotecano, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorrubicina lipossomal, citarabina, doxetaxol, pacilitaxel, vimblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrônico, palmitronato, biaxin, bussulfano, prednisona, bifosfonato, trióxido de arsênio, vincristina, doxorrubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidase, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina e gemcitabina.

[0094] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de doenças parasitárias incluem, entre outros, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina,

clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benzonidazol, anfotericina B, compostos antimônio pentavalentes (por exemplo, estiboglucuronato de sódio), gama interferon, itraconazol, uma combinação de promastigotas mortas e BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (sorologia), trimetoprim e sulfametoxazol.

[0095] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de distúrbios da imunodeficiência incluem, entre outros: antibióticos (terapêuticos ou profilácticos) tais como, entre outros, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomicina, canamicina e eritromicina; antivirais tais como, entre outros, amantadina, rimantadina, aciclovir e ribavirina; imunoglobulina; plasma; fármacos de intensificação imunológica, tais como, entre outros, levami único e isoprinosina; produtos biológicos, tais como, entre outros, gamaglobulina, fator de transferência, interleucinas e interferons; hormônios, tais como, entre outros, tímico; e outros agentes imunológicos, tais como, entre outros, estimuladores de célula B (por exemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por exemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), fatores de crescimento (por exemplo, TGF- $\alpha$ ), anticorpos (por exemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleotídeos contendo motivos de CpG não metilados, e vacinas (por exemplo, vacinas de peptídeo tumoral e viral).

[0096] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de distúrbios do SNC incluem, entre outros: opioides; um agonista ou antagonista de dopamina, tal como, entre outros, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dicloridrato de pramipexol, ropinorol, cloridrato de amantadina, cloridrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR e Symmetrel; um inibidor de MAO,

tal como, entre outros, iproniazida, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; um inibidor de COMT, tal como, entre outros, tolcapona e entacapona; um inibidor de colinesterase, tal como, entre outros, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, brometo de fisostigmina, brometo de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloreto de ambenonima, cloreto de edrofônio, tacrina, cloreto de pralidoxima, cloreto de obidoxima, brometo de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofônio, piridostigmina e demecário; um agente anti-inflamatório, tal como, entre outros, naproxeno de sódio, diclofenaco de sódio, diclofenaco de potássio, celecoxibe, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxibe, metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, sais de ouro, Rho-D imunoglobulina, micofenilato de mofetila, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximabe, daclizumabe, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, cеторолако, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglicose, ouro tiomalato de sódio, auranofina, metotrexato, colchicina, allopurinol, probenecida, sulfpirazona e benzboronarona ou betametasona e outros glicocorticoides; e um agente antiemético, tal como, entre outros, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona e uma mistura dos mesmos.

[0097] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção, e/ou controle de lesões no SNC e síndromes relacionadas incluem, entre outros, agentes imunomoduladores, agentes imunossupressivos, anti-hipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetas, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, e outros agentes convencionais conhecidos, usados em pacientes com dano/lesão no SNC e síndromes relacionadas. Exemplos específicos incluem, entre outros: esteroides (por exemplo, glicocorticoides, tais como, entre outros, metilprednisolona, dexametasona e betametasona); um agente anti-inflamatório, incluindo, entre outros, naproxeno de sódio, diclofenaco de sódio, diclofenaco de potássio, celecoxibe, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxibe, metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, sais de ouro, RHo-D imunoglobulina, micofenilato de mofetila, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximabe, daclizumabe, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, cеторолако, diclofenaco, flurbinprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglicose, ouro tiomalato de sódio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfpirazona e benzborazona; a análogo de cAMP incluindo, entre outros, db-cAMP; um agente compreendendo um fármaco metilfenidato, que compreende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, e uma mistura dos mesmos; e um agente diurético, tal como, entre outros, manitol, furosemida, glicerol, e ureia.

[0098] Exemplos de agente ativo secundário que pode ser usado para o tratamento, prevenção e/ou controle de sono disfuncional e síndromes relacionadas incluem, entre outros, um agente antidepressivo tricíclico, um inibidor de recaptação de serotonina seletivo, um agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), um agente antiarrítmico, um agente de bloqueio do canal de sódio, um inibidor de mediador inflamatório seletivo, um agente opioide, um composto imunomodulador secundário, um agente de combinação, e outros agentes conhecidos ou convencionais usados na terapia do sono. Exemplos específicos incluem, entre outros, Neurontin, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína,  $\alpha$ -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dicloridrato de pramipexol, ropinorol, cloridrato de amantadina, cloridrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel; iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida; tolcapona, entacapona; salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, brometo de fisostigmina, brometo de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloreto de ambenonima, cloreto de edrofônio, tacrina, cloreto de pralidoxima, cloreto de obidoxima, brometo de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofônio, piridostigmina, demecário, naproxeno de sódio, diclofenaco de sódio, diclofenaco de potássio, celecoxibe, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxibe, metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, sais de ouro, Rho-D imunoglobulina, micofenilato de mofetila, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximabe, daclizumabe, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenâmico, meclofenamato de sódio, tolmetina, cеторолако, diclofenaco, flurbinprofeno,

oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglicose, ouro tiomalato de sódio, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfpirazona, benzboronarona, betametasona e outros glicocorticoides, metoclopromida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrona, granisetrona, hidroxizina, acetileucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrona, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, difenidol, dolasetrona, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndil, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetra-hidrocanabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrona e uma mistura dos mesmos.

[0099] Exemplos de agentes ativos secundários que podem ser usados para o tratamento, prevenção e/ou controle de hemoglobinopatia e distúrbios relacionados incluem, entre outros: interleucinas, tais como IL-2 (incluindo IL-II recombinante (“rIL2”) e canaripox IL-2), IL-10, IL-12 e IL-18; interferons, tais como o interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferons beta-1 a, e interferon gama-1 b; e G-CSF; hidroxiureia; butiratos ou derivados de butirato; óxido nitroso; hidróxi ureia; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; vide Patente Norte-americana Nº 5.800.819); antagonistas do canal de Gardos, tais como, clotrimazol e derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; e transfusões de sangue, ou de um substituto de sangue, tal como Hemospan™ ou Hemospan™ PS (Sangart).

### **Processo de fabricação das formas de dosagem**

[00100] As formas de dosagem providas neste documento, podem ser preparadas por qualquer um dos métodos de farmácia, mas todos os métodos incluem a etapa de trazer o ingrediente ativo em associação com o excipiente,

que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas pela mistura uniforme (por exemplo, mistura direta) do ingrediente ativo com excipientes líquidos ou excipientes sólidos divididos finamente ou ambos e, em seguida, se necessário, moldagem do produto na apresentação desejada (por exemplo, compactação, tal como compactação por laminadora). Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas.

[00101] Uma forma de dosagem provida neste documento pode ser preparada por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos compactados podem ser preparados pela compressão, em uma máquina adequada, do ingrediente ativo em uma forma livre de fluxo, tal como pó ou grânulos, opcionalmente, misturados com um excipiente como acima e/ou de um agente de dispersão ou ativo de superfície. Os comprimidos moldados podem ser fabricados por moldagem, em uma máquina adequada, de uma mistura do composto em pó umedecida com um diluente líquido inerte. O encapsulamento das formas de dosagem providas aqui, pode ser feito usando cápsulas de metilcelulose, alginato de cálcio ou gelatina.

[00102] Em algumas modalidades, os ingredientes ativos e excipientes são diretamente misturados e carregados em, por exemplo, uma cápsula ou compactados diretamente em comprimidos. Uma forma de dosagem misturada direta pode ser mais vantajosa que uma forma de dosagem compactada (por exemplo, compactada por laminadora), em certos casos, desde que a mistura direta possa reduzir ou eliminar os efeitos nocivos à saúde que podem ser causados por partículas suspensas no ar dos ingredientes durante a fabricação, usando o processo de compactação.

[00103] As formulações de mistura direta podem ser vantajosas em

certos casos, porque elas exigem apenas uma etapa de mistura, seja de ativo e excipientes, antes de serem processadas na forma de dosagem final, por exemplo, comprimido ou cápsula. Isto pode reduzir a produção de partículas suspensas no ar ou poeira ao mínimo, enquanto os processos de compactação por laminadora podem ser propensos a produzir poeira. No processo de compactação por laminadora, o material compactado, muitas vezes é moído em partículas menores para outro processamento. A operação de moagem pode produzir quantidades significativas de partículas suspensas no ar, já que o objetivo desta etapa na fabricação, é reduzir o tamanho de partícula dos materiais. O material moído é então misturado com outros ingredientes antes da fabricação da forma de dosagem final.

[00104] Para certos ingredientes ativos, em particular para um composto com uma baixa solubilidade, o tamanho de partícula do ingrediente ativo é reduzido a um pó fino a fim de ajudar a aumentar a taxa do ingrediente ativo de solubilização. O aumento na taxa de solubilização é muitas vezes necessário para o ingrediente ativo ser absorvido de forma eficaz no trato gastrointestinal. No entanto para que os pós finos sejam misturados diretamente e carregados nas cápsulas, os excipientes devem prover, de preferência, certas características que tornam os ingredientes adequados para o processo de mistura direta. Exemplos de tais características incluem, entre outros, características de fluxo aceitável. Em uma modalidade, portanto, é provido neste documento, o uso e composições compreendendo, excipientes que podem prover características, que tornam a mistura resultante adequada para o processo de mistura direta, por exemplo, características de bom fluxo.

### **Varredura**

[00105] O processo de fabricação das composições farmacêuticas da invenção inclui, de preferência, a varredura do(s) ingrediente(s) ativo(s) e do(s)

excipiente(s). Em uma modalidade, o ingrediente ativo é passado por meio de uma tela tendo aberturas de cerca de 200 mícrons a cerca de 750 mícrons. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é passado por meio de uma tela tendo aberturas de cerca de 200 mícrons a cerca de 400 mícrons. Em uma modalidade, o ingrediente ativo é passado por meio de uma tela tendo aberturas de cerca de 300 mícrons a cerca de 400 mícrons. Dependendo do(s) excipiente(s) usado(s), as aberturas de tal variam. Por exemplo, os desintegrantes e aglutinantes são passados por meio das aberturas de cerca de 430 mícrons a cerca de 750 mícrons, de cerca de 600 mícrons a cerca de 720 mícrons, ou cerca de 710 mícrons. Os lubrificantes são, tipicamente, passados por meio de aberturas menores, por exemplo, tela de cerca de 150 mícrons a cerca de 250 mícrons. Em uma modalidade, o lubrificante é passado por meio de uma abertura de tela de cerca de 210 mícrons.

### **Pré-mistura**

[00106] Depois que os ingredientes são varridos, o(s) excipiente(s) e o(s) ingrediente(s) ativo(s) são misturados em um misturador de difusão. Em uma modalidade, o tempo de mistura é de cerca de 1 minuto a cerca de 50 minutos, de cerca de 5 minutos a cerca de 45 minutos, de cerca de 10 minutos a cerca de 40 minutos, de cerca de 10 minutos a cerca de 30 minutos ou de cerca de 10 minutos a cerca de 25 minutos. Em outra modalidade, o tempo de mistura é de cerca de 15 minutos.

[00107] Quando mais de um excipiente é usado, os excipientes podem ser misturados em um misturador de centrifugação por cerca de 1 minuto a cerca de 20 minutos, ou por cerca de 5 minutos a cerca de 10 minutos, antes da mistura com o ingrediente ativo.

### **Compactação por laminadora**

[00108] Em uma modalidade, a pré-mistura pode opcionalmente ser

passada por meio de um compactador laminador com uma trituradora fixada na área de descarga do compactador.

### **Mistura final**

[00109] Quando um lubrificante, por exemplo, ácido esteárico, é usado, o lubrificante é misturado com a pré-mistura no final do processo para completar a composição farmacêutica. Esta mistura adicional é de cerca de 1 minuto a cerca de 10 minutos, ou de cerca de 3 minutos a cerca de 5 minutos.

### **Encapsulamento**

[00110] A mistura de formulação é então encapsulada no invólucro de cápsula de tamanho desejado usando, por exemplo, uma máquina de enchimento de cápsula ou uma prensa de comprimido giratória.

### **Kits**

[00111] Kits ou embalagens farmacêuticas que compreendem as composições farmacêuticas ou formas de dosagem providas neste documento também são providas. Um exemplo de um kit compreende uma bula na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos ou biológicos, cujo a bula reflete a aprovação pela agência quanto à fabricação, uso ou venda para a administração humana.

### **Métodos de tratamento, prevenção e administração**

[00112] São providos aqui métodos de tratamento, prevenção e/ou controle de doenças, distúrbios e/ou condições associadas a doenças relacionadas ao sistema imunológico e inflamatórias, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente em necessidade dos mesmos. Em determinadas modalidades, a doença ou distúrbio é selecionado de lúpus, esclerodermia, síndrome de Sjögren, vasculite induzida

por ANCA, síndrome de anti-fosfolipídeo e miastenia gravis. Em determinadas modalidades, a doença ou distúrbio é lúpus ou esclerodermia.

[00113] A sensibilidade do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, pode ser estudada em vários ensaios *in vivo* e *in vitro*, incluindo modelos animais conhecidos por um versado na técnica para doenças relacionadas ao sistema imunológico e inflamatórias, incluindo, entre outras, modelo de camundongo MRL/MpJ-Faslpr/J de lúpus eritematoso sistêmico, modelo de camundongo NZBWF1/J de lúpus eritematoso sistêmico, modelo de fibrose cutânea induzida por bleomicina e modelo de camundongo (Tsk-1) de pele-1 firme murino.

#### **Tratamento de esclerodermia**

[00114] São providos aqui métodos de tratamento, prevenção e/ou controle de esclerodermia ou um sintoma da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente tendo esclerodermia.

[00115] Em determinadas modalidades, são providos aqui métodos de prevenção de esclerodermia ou um sintoma da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente com risco de ter esclerodermia.

[00116] Em determinadas modalidades, a esclerodermia é esclerodermia localizada, sistêmica, limitada ou difusa.

[00117] Em determinadas modalidades, a esclerodermia sistêmica

compreende a síndrome de CREST (Calcinose, síndrome de Raynaud, disfunção esofágica ou dismotilidade, esclerodactilia, telangiectasia). A esclerodermia é também conhecida como esclerose sistêmica ou esclerose sistêmica progressiva. Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento ou prevenção da doença ou síndrome de Raynaud. Em determinadas modalidades, a esclerose sistêmica compreende a doença pulmonar esclerodérmica, crise renal esclerodérmica, manifestações cardíacas, fraqueza muscular (incluindo fadiga ou CREST limitada), dismotilidade e espasmo gastrointestinal e anormalidades no sistema nervoso central, periférico e autônomo (incluindo a síndrome do túnel do carpo, seguida de neuralgia trigêmea). Isto também inclui incapacidade geral, incluindo depressão e impacto na qualidade de vida.

[00118] Em particular, a esclerodermia limitada é limitada às mãos, rosto, pescoço ou combinações do mesmo.

[00119] Além disso, a esclerodermia difusa, compreende o enrijecimento da pele e também ocorre acima do pulso (ou cotovelos). A esclerose sistêmica difusa pode ser esclerodermia senoidal, compreendendo fibrose de órgão interno, mas sem enrijecimento da pele; ou esclerose sistêmica progressiva familiar.

[00120] Em uma modalidade, a esclerodermia não está associada à perda, tal como perda relacionada à doença.

[00121] Em uma modalidade, são providos neste documento métodos para a redução, inibição ou prevenção de um ou mais dos seguintes sintomas de esclerodermia: (i) endurecimento gradual, espessamento e enrijecimento da pele (por exemplo, nas extremidades, tais como mãos, rosto e pés); (ii) descoloração da pele; (iii) dormência das extremidades; (iv) pele brilhante; (v) pequenas protuberâncias brancas sob a superfície da pele que

entra em erupção em um fluido esbranquiçado; (vi) disfunção esofágica de Raynaud (dor, dormência, e/ou alteração de cor nas mãos causadas por espasmo dos vasos sanguíneos após exposição ao estresse emocional ou frio); (vii) telangiectasia (manchas vermelhas sobre, por exemplo, as mãos, palmas, antebraços, face e lábios); (viii) dor e/ou rigidez das articulações; (ix) inchaço das mãos e pés; (x) prurido da pele; (xi) enrijecimento e ondulação dos dedos; (xii) úlceras (feridas) na parte externa de certas articulações, como punhos e cotovelos; (xiii) problemas digestivos, tais como azia, dificuldade em engolir, diarreia, intestino irritável e constipação; (xiv) fadiga e fraqueza; (xv) falta de ar; (xvi) artrite; (xvii) perda de cabelo; (xviii) problemas em órgão interno; (xix) úlceras digitas; ou (xx) autoamputação digital, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A em um paciente em necessidade do mesmo.

[00122] Sem estar vinculado a alguma teoria específica, acredita-se que o Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, intensifica a resposta imune Th1 e suprime a resposta imune Th2, que pode resultar em efeitos antifibróticos na pele.

[00123] Além disso, são providos aqui métodos para melhoria ou redução da espessura da pele de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a espessura da pele é reduzida em cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90% ou mais. Em uma modalidade, a espessura da pele é reduzida em cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%. Em uma

modalidade, a espessura da pele é reduzida em cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90% ou mais.

[00124] Além disso, são providos aqui métodos para obtenção de um ou mais parâmetros clínicos associados com esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

[00125] Além disso, são providos neste documento métodos para aumento da sobrevivência global, taxa de resposta objetiva, tempo de progressão, sobrevivência livre de progressão e/ou falha no tempo de tratamento de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00126] Além disso, são providos aqui métodos para a diminuição da mortalidade, mortalidade respiratória e/ou internação respiratória de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00127] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria da pontuação de Rodnan modificada para pele de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a melhoria na pontuação de Rodnan modificada para pele

é de 5, 10, 15 ou 20 pontos ou mais.

[00128] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria ou redução do endurecimento da pele de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00129] Além disso, são providos aqui métodos para melhoria da qualidade dermatológica do índice de vida de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00130] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria da função pulmonar de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00131] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria da capacidade de difusão do monóxido de carbono de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a capacidade de difusão do monóxido de carbono de um paciente é melhorada por uma melhoria na capacidade de difusão do pulmão para monóxido de carbono (DLCO), de cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70% cerca de 80%, 90% ou mais.

[00132] Além disso, são providos neste documento métodos para

melhoria do índice de dispneia de Mahler de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a melhoria no índice de dispneia de Mahler é 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 pontos ou mais.

[00133] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria da pontuação do Questionário Respiratório de Saint George de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a melhoria na pontuação do Questionário Respiratório de Saint George é 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 pontos ou mais.

[00134] Além disso, são providos aqui métodos para melhoria da pontuação do trato gastrointestinal do consórcio de teste clínico para esclerodermia de UCLA de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. A determinação da pontuação do trato gastrointestinal do consórcio de teste clínico para esclerodermia de UCLA de um paciente está descrita, por exemplo, em Khanna, D. *et al, Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61: 1257–1263.

[00135] Além disso, são providos neste documento métodos para o tratamento ou prevenção de úlcera digital de um paciente ou população de paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato,

estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00136] Além disso, são providos aqui métodos para melhoria da dilatação de fluxo mediado de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00137] Além disso, são providos neste documento métodos para melhoria ou aumento da distância de caminhada de seis minutos de um paciente que tem esclerodermia, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente. Em uma modalidade, a melhoria na distância de caminhada de seis minutos é de cerca de 200 metros, cerca de 250 metros, cerca de 300 metros, cerca de 350 metros, cerca de 400 metros ou mais.

### **Tratamento de lúpus eritematoso**

[00138] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção e/ou controle de lúpus eritematoso ou um sintoma do mesmo, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente tendo lúpus eritematoso.

[00139] Em uma modalidade, são providos aqui métodos de prevenção de lúpus eritematoso ou um sintoma do mesmo, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas

farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente tendo lúpus eritematoso.

[00140] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de lúpus eritematoso sistêmico (SLE), lúpus eritematoso cutâneo (CLE) ou lúpus induzido por fármaco.

[00141] A frase “Lúpus eritematoso sistêmico” é usada permutavelmente aqui com SLE e lúpus e refere-se a todas as manifestações da doença, como conhecidas na técnica (incluindo remissões e exacerbações). Em SLE, a hiperatividade anormal dos linfócitos B e a produção anormal massiva dos auto-anticorpos de imunoglobulina gama (IgG) desempenham um papel importante. Este processo patológico resulta no sequestro e destruição das células revestidas de Ig, fixação e clivagem das proteínas de complemento e liberação de quimiotaxias, peptídeos vasoativos e enzimas destrutivas nos tecidos (Hahn BH. *Systemic Lupus Erythematosus*. em: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson, JL, editores. em: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16<sup>a</sup> edição). Nova York (EUA): McGraw-Hill; 2005. pp.1960-1967).

[00142] Os sintomas de SLE variam de pessoa para pessoa e vêm e vão. Na maioria dos pacientes, os sintomas incluem inchaço e dor nas articulações. As articulações frequentemente afetadas são dos dedos, mãos, pulsos e joelhos. Alguns pacientes desenvolvem artrite. Outras sintomas comuns incluem: dor no peito durante uma respiração profunda, fadiga, febre sem outra causa, desconforto geral, inquietação ou mal-estar, perda de cabelo, feridas na boca, inchaço dos linfonodos, sensibilidade à luz solar, erupção cutânea - uma “borboleta” sobre as bochechas e a ponte do nariz afeta cerca da metade das pessoas com SLE, em alguns pacientes, a erupção piora na luz solar, e a erupção

também pode ser generalizada.

[00143] Outros sintomas dependem de qual parte do corpo é afetado e pode incluir o seguinte:

Cérebro e sistema nervoso: dores de cabeça, dormência, formigamento, convulsões, problemas de visão, alterações de personalidade,

Sistema digestório: dor abdominal, náuseas e vômitos,

Coração: ritmos cardíacos anormais (arritmias),

Pulmão: tosse com sangue e dificuldade para respirar, e

Pele: cor de pele irregular, dedos que mudam de cor quando no frio (fenômeno de Raynaud).

[00144] Alguns pacientes só têm sintomas de pele. Isso é chamado de lúpus discoide.

[00145] Em uma modalidade, são providos neste documento métodos de tratamento para SLE moderado, grave ou muito grave. O termo “SLE grave”, neste documento, refere-se a uma condição de SLE, onde o paciente tem um ou mais sintomas graves ou com risco de vida (tais como anemia hemolítica, envolvimento extenso do coração ou pulmão, doença renal ou envolvimento do sistema nervoso central).

[00146] Além disso, são providos aqui métodos para obtenção de um ou mais parâmetros clínicos associados com SLE, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente em necessidade do mesmo.

[00147] Além disso, são providos neste documento métodos para aumento da sobrevivência global, taxa de resposta objetiva, tempo de progressão, sobrevivência livre de progressão e/ou falha no tempo de

tratamento de um paciente que tem SLE, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a um paciente.

[00148] Em determinada modalidade, o Composto A ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, agem como um inibidor da memória humana primária de diferenciação de célula B CD19+ à fase de plasmablasto. Sem estar vinculado a alguma teoria específica, acredita-se que o Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, bloqueia as células em uma fase prematura, diminuindo assim as quantidades de plasmablastos que são capazes de produzir altos níveis de imunoglobulina. Uma consequência funcional deste efeito é a produção de imunoglobulina G (IgG) e de imunoglobulina M (IgM) reduzida nestas culturas de diferenciação.

[00149] Em determinadas modalidades, o Composto A ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou as misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, inibem a capacidade da memória humana primária de diferenciação de célula B CD19+ à fase de plasmablasto. Em determinadas modalidades, o Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, não tem efeito significativo algum em células CD138+ plasma maduras em culturas de curto prazo. Em determinadas modalidades, o Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero, ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, inibem os fatores de diferenciação de célula B, incluindo o fator regulador de interferon 4 (IRF4), proteína de maturação induzida por linfócito (BLIMP), proteína X-box-1

(XBP-1) e linfoma 6 de célula B (Bcl6).

**Tratamento de outras doenças ou distúrbios relacionados ao sistema imunológico**

[00150] São ainda providos aqui métodos de tratamento, controle e prevenção de outras doenças ou condições relacionadas ao sistema imunológico usando o Composto A, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em determinadas modalidades, por exemplo, é provido aqui um método de tratamento a um indivíduo tendo uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é causada por, ou é associada com uma resposta imune indesejável ou inadequada, por exemplo, uma doença, distúrbio ou condição que pode ser tratada beneficamente por imunossupressão, compreendendo a administração ao indivíduo do Composto A, ou sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Em determinadas modalidades, é provido neste documento um método de tratamento a um indivíduo tendo uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é causada por, ou é associada com uma resposta imune indesejável ou inadequada, por exemplo, uma doença, distúrbio ou condição que pode ser tratada beneficamente por imunossupressão, compreendendo a administração ao indivíduo de (S)-3-[4-(4-morfolin-4-ilmetilbenzilóxi)-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindo-2-il]piperidina-2,6-diona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00151] Em várias modalidades específicas, a dita doença relacionada ao sistema imunológico é uma ou mais da síndrome de Sjögren selecionada, vasculite induzida por ANCA, síndrome de anti-fosfolipídeo, miastenia gravis, doença de Addison, alopecia areata, espondilite anquilosante, síndrome do anticorpo anti-fosfolipídeo, síndrome de anti-fosfolipídeo (primária ou

secundária), asma, gastrite autoimune, anemia hemolítica autoimune, hepatite autoimune, doença de ouvido interno autoimune, doença linfoproliferativa autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, doença de Balo, doença de Behçet, penfigoide bolhoso, cardiomiopatia, doença celíaca, doença de Chagas, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, penfigoide cicatricial (por exemplo, penfigoide de membrana mucosa), doença de aglutininas frias, doença de degos, dermatite hepatiforme, crioglobulinemia mista essencial, síndrome de Goodpasture, doença de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tireoidite de Hashimoto (doença de Hashimoto; tireoidite autoimune), fibrose pulmonar idiopática, púrpura trombocitopênica idiopática, nefropatia por IgA, artrite juvenil, líquen plano, doença de Ménière, doença do tecido conjuntivo mista, morfeia, narcolepsia, neuromiopia, distúrbios neuropsiquiátricos autoimunes pediátricos (PANDAs), pênfigo vulgar, anemia perniciosa, poliarterite nodosa, recidivante, polimialgia reumática, agamaglobulinemia primária, cirrose biliar primária, doença de Raynaud (fenômeno de Raynaud), síndrome de Reiter, Policondrite recidivante, febre reumática, síndrome de Sjögren, síndrome da pessoa rígida (síndrome de Moersch-Woltmann), arterite de Takayasu, arterite temporal (arterite de células gigantes), uveíte, vasculite (por exemplo, vasculite não associada com lúpus eritematoso), vitiligo, e/ou granulomatose de Wegener.

[00152] Em determinadas modalidades a dita doença relacionada ao sistema imunológico é asma, doença de Behçet, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, e/ou fibrose pulmonar idiopática.

#### **Tratamento para pacientes com insuficiência renal**

[00153] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de uma doença aqui apresentada em pacientes com insuficiência renal. Em determinadas

modalidades, são providos aqui métodos de provimento de ajustes de dose adequados para pacientes com insuficiência renal devido a, entre outros, doença, envelhecimento ou outros fatores do paciente.

[00154] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de uma doença provida aqui, ou um sintoma da mesma, em pacientes com insuficiência renal, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto provido aqui ao paciente com insuficiência renal.

[00155] Em uma modalidade, são providos neste documento métodos de prevenção de recaída em pacientes com insuficiência renal, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto provido aqui a um paciente com insuficiência renal em risco de ter uma recaída.

[00156] Em todas as modalidades providas aqui, quando um paciente com insuficiência renal é tratado, há uma necessidade de administrar ao paciente com insuficiência renal uma dose do composto menor do que a dose administrada a um paciente normal (por exemplo, um paciente sem insuficiência renal), devido à diminuição da capacidade do paciente com insuficiência renal em eliminar a pomalidomida ou seus metabólitos. Assim, em uma modalidade, é provido neste documento um método para o tratamento de um paciente com insuficiência renal com uma dose, de um composto provido aqui, menor do que a dose administrada a um paciente normal.

[00157] Em determinadas modalidades, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto é de cerca de 0,005 a cerca de 1.000 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por dia, de cerca

de 0,1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,02 a cerca de 25 mg por dia ou de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg por dia. Em determinadas modalidades, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto é de cerca de 0,005 a cerca de 1.000 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por dia. Em determinadas modalidades, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto é de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por dia. Em determinadas modalidades, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto é de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,02 a cerca de 25 mg por dia, ou de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg por dia.

### **Tratamento para pacientes com câncer**

[00158] Também é provido neste documento um método de tratamento e prevenção de câncer, que compreende administrar a um paciente um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00159] Em outra modalidade, é provido neste documento um método de administração de câncer, que compreende administrar a um paciente um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00160] São providos neste documento métodos de tratamento ou controle de linfoma, particularmente, linfoma não Hodgkin. Em algumas

modalidades, são providos neste documento métodos para o tratamento ou controle de linfoma não Hodgkin (NHL), incluindo, entre outros, linfoma de célula B grande difuso (DLBCL), usando fatores prognósticos.

[00161] Também são providos aqui métodos para o tratamento de pacientes que foram previamente tratados de um câncer, mas que não são responsivos a terapias padrão, bem como aqueles que não foram previamente tratados. A invenção também abrange métodos de tratamento a pacientes, independentemente da idade do paciente, embora algumas doenças ou distúrbios sejam mais comuns em determinadas faixas etárias. A invenção abrange ainda métodos de tratamento a pacientes que passaram por cirurgia na tentativa de tratar a doença ou o distúrbio em questão, bem como aqueles que não passaram. Porque os pacientes com câncer têm manifestações clínicas heterogêneas e resultados clínicos variados, o tratamento fornecido a um paciente pode variar, dependendo de seu prognóstico. O médico versado será capaz de determinar prontamente, sem agentes secundários específicos de experimentação indevida, os tipos de cirurgia e tipos de não fármacos com base na terapia padrão que podem ser efetivamente usados para tratar um determinado paciente com câncer.

[00162] Como usado aqui, o termo “câncer” inclui, entre outros, tumores originados do sangue e tumores sólidos. O termo “câncer” refere-se à doença dos tecidos de pele, órgãos, sangue e vasos, incluindo, entre outros, câncer de bexiga, osso, sangue, cérebro, mama, colo do útero, peito, colón, endométrio, esôfago, olho, cabeça, rim, fígado, linfonodos, pulmão, boca, pescoço, ovários, pâncreas, próstata, reto, estômago, testículo, garganta e útero. Cânceres específicos incluem, entre outros, malignidade avançada, amiloidose, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástase de cérebro múltipla, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma do tronco

cerebral, tumor cerebral maligno de prognóstico ruim, glioma maligno, astrocitoma anaplásico, oligodendrogioma anaplásico, tumor neuroendócrino, adenocarcinoma do reto, câncer colorretal de Dukes C & D, carcinoma colorretal inoperável, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariótipa, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de célula T cutâneo, linfoma de célula B cutâneo, linfoma de célula B grande difuso, linfoma folicular de grau baixo, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusão pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tecido mole, esclerodermia, vasculite cutânea, histiocitose de célula de Langerhans, leiomiossarcoma, fibrodisplasia ossificante progressiva, câncer de próstata hormônio refratário, sarcoma de tecido mole de alto risco ressecado, carcinoma hepatocelular inoperável, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, câncer da trompa de falópio, câncer de próstata independente de androgênio, câncer de próstata não metastático de grau IV dependente de androgênio, câncer de próstata insensível a hormônio, câncer de próstata insensível à quimioterapia, carcinoma papilar de tireoide, carcinoma folicular de tireoide, carcinoma medular de tireoide, ou leiomioma.

[00163] Em determinadas modalidades, o câncer é um tumor originado do sangue. Em determinadas modalidades, o tumor originado do sangue é metastático. Em determinadas modalidades, o tumor originado do sangue é resistente a fármaco. Em determinadas modalidades, o câncer é um mieloma ou linfoma.

[00164] Em determinadas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Em determinadas modalidades, o tumor sólido é metastático. Em determinadas modalidades, o tumor sólido é resistente a fármaco. Em determinadas modalidades, o tumor sólido é carcinoma hepatocelular, câncer de próstata,

câncer de ovário ou glioblastoma.

[00165] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de doença em pacientes com insuficiência renal. Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de câncer em pacientes com insuficiência renal. Em determinadas modalidades, são providos aqui métodos de provimento de ajustes de dose adequados para pacientes com insuficiência renal devido a, entre outros, doença, envelhecimento ou outros fatores do paciente.

[00166] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento e/ou controle de mieloma múltiplo refratário/reincidente em pacientes com insuficiência renal ou um sintoma da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto A, ou um enantiômero do mesmo, ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo a um paciente com mieloma múltiplo refratário/reincidente com insuficiência renal.

[00167] Em uma modalidade, são providos neste documento métodos de prevenção de mieloma múltiplo refratário/reincidente em pacientes com insuficiência renal ou um sintoma da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo a um paciente com risco de ter mieloma múltiplo refratário/reincidente com insuficiência renal.

[00168] Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção, e/ou controle de mieloma

múltiplo refratário/reincidente em pacientes com insuficiência renal. Em determinadas modalidades, são providos neste documento métodos de tratamento, prevenção e/ou controle de mieloma múltiplo refratário/reincidente em pacientes, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do Composto A, ou um enantiômero, ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, clatrato, estereoisômero, tautômero ou misturas racêmicas farmaceuticamente aceitáveis do mesmo a um paciente.

[00169] Em determinadas modalidades, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto A é de cerca de 0,005 a cerca de 1.000 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,02 a cerca de 25 mg por dia ou de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg por dia.

[00170] Em determinada modalidade, uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz do composto A é de cerca de 0,005 a cerca de 1.000 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 500 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 100 mg por dia, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,5 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 1 a cerca de 50 mg por dia, de cerca de 0,02 a cerca de 25 mg por dia ou de cerca de 0,05 a cerca de 10 mg em dias alternados.

[00171] Em determinadas modalidades, a quantidade terapêutica ou

profilaticamente eficaz do composto A é de cerca de 0,1, cerca de 0,2, cerca de 0,3, cerca de 0,5, cerca de 1, cerca de 2, cerca de 5, cerca de 10, cerca de 15, cerca de 20, cerca de 25, cerca de 30, cerca de 40, cerca de 45, cerca de 50, cerca de 60, cerca de 70, cerca de 80, cerca de 90, cerca de 100, ou cerca de 150 mg por dia.

[00172] Em uma modalidade, a faixa de dosagem diária recomendada de Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, para as condições aqui descritas, está dentro da faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 50 mg por dia, de preferência fornecida como uma dose única uma vez ao dia, ou em doses divididas durante um dia. Em algumas modalidades, a dosagem varia de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg por dia. Em outras modalidades, a dosagem varia de cerca de 0,5 a cerca de 5 mg por dia. Doses específicas por dia incluem 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ou 50 mg por dia.

[00173] Em uma modalidade específica, a dosagem inicial recomendada pode ser 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 ou 50 mg por dia. Em outra modalidade, a dose inicial recomendada pode ser 0,5, 1, 2, 3, 4 ou 5 mg por dia. A dose pode ser escalada a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 e 50 mg/dia. Em uma modalidade específica, o composto pode ser administrado a uma quantidade de cerca de 25 mg/dia para pacientes com NHL (por exemplo, DLBCL). Em uma modalidade particular, o composto A pode ser administrado a uma quantidade de cerca de 10 mg/dia para pacientes com NHL (por exemplo, DLBCL).

[00174] Em determinadas modalidades, a quantidade terapêutica ou

profilaticamente eficaz é de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 50 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 25 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 9 mg/kg/dia, 0,01 a cerca de 8 mg/kg/dia , de cerca de 0,01 a cerca de 7 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 6 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 4 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 3 mg/kg/dia, de cerca de 0,01 a cerca de 2 mg/kg/dia ou de cerca de 0,01 para cerca de 1 mg/kg/dia.

[00175] A dose administrada também pode ser expressa em unidades diferente de mg/kg/dia. Por exemplo, doses para administração parenteral podem ser expressas em mg/m<sup>2</sup>/dia. Uma pessoa versada na técnica poderia prontamente saber como converter doses de mg/kg/dia em mg/m<sup>2</sup>/dia tanto para determinada altura ou peso de um indivíduo ou ambos (vide, [www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)). Por exemplo, uma dose de 1 mg/kg/dia para um ser humano de 65 kg é aproximadamente igual a 38 mg/m<sup>2</sup>/dia.

[00176] Em determinadas modalidades, a quantidade do composto A administrada é suficiente para prover uma concentração plasmática do composto no estado estacionário, variando de cerca de 0,001 a cerca de 500 µM, de cerca de 0,002 a cerca de 200 µM, de cerca de 0,005 a cerca de 100 µM, de cerca de 0,01 a cerca de 50 µM, de cerca de 1 a 50 µM, de cerca de 0,02 a cerca de 25 µM, de cerca de 0,05 a cerca de 20 µM, de cerca de 0,1 a cerca de 20 µM, de cerca de 0,5 a cerca de 20 µM ou de cerca de 1 a cerca de 20 µM.

[00177] Em outras modalidades, a quantidade do composto A administrada é suficiente para prover uma concentração plasmática do composto no estado estacionário, variando de cerca de 5 a cerca de 100 nM, de cerca de 5 a cerca de 50 nM, de cerca de 10 a cerca de 100 nM, de cerca de 10 a cerca de 50 nM ou de cerca de 50 a cerca de 100 nM.

[00178] Como usado aqui, o termo “concentração plasmática em estado estacionário” é a concentração alcançada depois de um período de administração de um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Uma vez que o estado estacionário é alcançado, há picos e depressões menores na curva dependente de tempo da concentração plasmática do composto.

[00179] Em determinadas modalidades, a quantidade do composto administrada é suficiente para prover uma concentração plasmática máxima (concentração de pico) do composto, variando de cerca de 0,001 a cerca de 500  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,002 a cerca de 200  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,005 a cerca de 100  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,01 a cerca de 50  $\mu\text{M}$ , de cerca de 1 a cerca de 50  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,02 a cerca de 25  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,05 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,1 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,5 a cerca de 20  $\mu\text{M}$  ou de cerca de 1 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ .

[00180] Em determinadas modalidades, a quantidade do composto administrada é suficiente para prover uma concentração plasmática mínima (concentração mínima) do composto, variando de cerca de 0,001 a cerca de 500  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,002 a cerca de 200  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,005 a cerca de 100  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,01 a cerca de 50  $\mu\text{M}$ , de cerca de 1 a cerca de 50  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,01 a cerca de 25  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,01 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,02 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ , de cerca de 0,02 a cerca de 20  $\mu\text{M}$  ou de cerca de 0,01 a cerca de 20  $\mu\text{M}$ .

[00181] Em determinadas modalidades, a quantidade do composto administrado é suficiente para prover uma área sob a curva (AUC) do composto, variando de cerca de 100 a cerca de 100.000  $\text{ng}^*\text{hr}/\text{mL}$ , de cerca de 1.000 a cerca de 50.000  $\text{ng}^*\text{hr}/\text{mL}$ , de cerca de 5.000 a cerca de 25.000  $\text{ng}^*\text{hr}/\text{mL}$ , ou cerca de

5.000 a cerca de 10.000 ng\*hr/mL.

[00182] Em determinadas modalidades, o paciente a ser tratado com um dos métodos providos neste documento, não foi tratado com terapia anticâncer antes da administração do Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em determinadas modalidades, o paciente a ser tratado com um dos métodos providos neste documento, foi tratado com terapia anticâncer antes da administração do Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em determinadas modalidades, o paciente a ser tratado com um dos métodos providos neste documento desenvolveu resistência ao fármaco para a terapia anticâncer.

[00183] Os métodos providos aqui abrangem o tratamento de um paciente, independentemente da idade do paciente, embora algumas doenças ou distúrbios sejam mais comuns em determinadas faixas etárias. É ainda provido aqui, um método para o tratamento de um paciente que passou por cirurgia na tentativa de tratar a doença ou o distúrbio em questão, bem como aquele que não passou. Porque os indivíduos com câncer têm manifestações clínicas heterogêneas e resultados clínicos variados, o tratamento fornecido a um indivíduo específico pode variar, dependendo de seu prognóstico. O médico versado será capaz de determinar prontamente sem experimentação indevida, agentes secundários específicos, tipos de cirurgia e tipos de não fármaco com base na terapia padrão que podem ser efetivamente usados para tratar um determinado indivíduo com câncer.

[00184] Dependendo da doença a ser tratada e condição do indivíduo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros

do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrado por vias de administração oral, parenteral (por exemplo, injeção ou infusão intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, intracistemal, injeção subcutânea ou implante), inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica (por exemplo, transdérmica ou local). O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável, pode ser formulado, sozinho ou junto, em unidade de dosagem adequada com excipientes, portadores, adjuvantes e veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados para cada via de administração.

[00185] Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por via oral. Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por via parenteral. Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por via intravenosa.

[00186] O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatratos ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode ser entregue em dose única, como, por exemplo, uma injeção única em bolus, ou comprimidos ou pílulas orais; ou ao longo do tempo, tal como, por exemplo, infusão contínua ao longo do tempo ou doses em bolus divididas ao longo do tempo. O composto

pode ser administrado repetidamente, se necessário, por exemplo, até que o paciente sinta a regressão ou estabilização da doença, ou até que o paciente sinta a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Por exemplo, a doença estável para tumores sólidos, em geral, significa que o diâmetro perpendicular das lesões mensuráveis não aumentou em 25% ou mais da última medição. Diretrizes dos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000). A doença estável ou a falta da mesma é determinada por métodos conhecidos na técnica como avaliação dos sintomas do paciente, exame físico, visualização do tumor que foi fotografado usando raios x, CAT, PET ou varredura por MRI e outras modalidades de avaliação comumente aceitas.

[00187] O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável, pode ser administrado uma vez ao dia (QD), ou dividido em doses diárias múltiplas, tal como duas vezes ao dia (BID), três vezes ao dia (TID) e quatro vezes ao dia (QID). Além disso, a administração pode ser contínua (ou seja, diariamente para dias consecutivos ou todos os dias), intermitente, por exemplo, em ciclos (ou seja, incluindo dias, semanas ou meses de intervalo sem fármaco). Como usado neste documento, o termo “ao dia” destina-se a dizer que um composto terapêutico, tal como o Composto A, é administrado uma vez ou mais de uma vez por dia, por exemplo, por um período de tempo. O termo “contínuo” destina-se a dizer que um composto terapêutico, tal como o Composto A, é administrado diariamente por um período ininterrupto de pelo menos 10 dias a 52 semanas. O termo “intermitente” ou “intermitentemente” como usado neste documento destina-se a dizer, interromper e iniciar intervalos regulares ou irregulares. Por exemplo, a administração intermitente do Composto A é a administração de um a seis dias

por semana, administração em ciclos (por exemplo, administração diária por duas a oito semanas consecutivas, então um período de intervalo sem nenhuma administração por até um semana), ou controle em dias alternados. O termo “em ciclo” como usado aqui, destina-se a dizer que um composto terapêutico, tal como o Composto A, é administrado diária ou continuamente, porém com um período de descanso.

[00188] Em algumas modalidades, a frequência de administração está na faixa de cerca de uma dose ao dia a cerca de uma dose ao mês. Em determinadas modalidades, a administração é uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, uma vez em dias alternados, duas vezes por semana, uma vez por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas ou uma vez a cada quatro semanas. Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez ao dia. Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado duas vezes ao dia. Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado três vezes ao dia. Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado quatro vezes ao dia.

[00189] Em determinadas modalidades, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato,

hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez ao dia de um dia a seis meses, de uma semana a três meses, de uma semana a quatro semanas, de uma semana a três semanas, ou de uma semana a duas semanas. Em determinadas modalidades, o Composto A, ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado uma vez ao dia por uma semana, duas semanas, três semanas ou quatro semanas. Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado de uma vez ao dia por uma semana. Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado de uma vez ao dia por duas semanas. Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado de uma vez ao dia por três semanas. Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado de uma vez ao dia por quatro semanas.

#### **Terapia de combinação com um agente ativo secundário**

[00190] O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, também pode ser combinado ou usado em combinação com outros agentes terapêuticos úteis para o tratamento e/ou prevenção de câncer aqui descrito.

[00191] Como usado aqui, o termo “em combinação” inclui o uso de

mais de uma terapia (por exemplo, um ou mais agentes profiláticos e/ou terapêuticos). No entanto, o uso do termo “em combinação” não restringe a ordem, na qual as terapias (por exemplo, agentes profiláticos e/ou terapêuticos) são administradas a um paciente com uma doença ou distúrbio. Uma primeira terapia (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico, tal como um composto provido neste documento, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo) pode ser administrada antes da (por exemplo, 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, ou 12 semanas antes), concomitantemente com ou posterior a (por exemplo, 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, ou 12 semanas depois) administração de uma terapia secundária (por exemplo, um agente profilático ou terapêutico) para o indivíduo. A terapia tripla também é contemplada aqui.

[00192] A administração do Composto A e um ou mais agentes ativos secundários a um paciente pode ocorrer, simultânea e sequencialmente, pela mesma ou diferentes vias de administração. A adequabilidade de uma via de administração específica empregada a um determinado agente ativo dependerá do agente ativo em si (por exemplo, quando pode ser administrado por via oral sem se decompor antes de entrar na corrente sanguínea) e do câncer sendo tratado.

[00193] A via de administração do Composto A é independente da via de administração de uma terapia secundária. Em uma modalidade, o Composto

A é administrado por via oral. Em outra modalidade, o Composto A é administrado por via intravenosa. Assim, de acordo com essas modalidades, o Composto A é administrado por via oral ou intravenosa, e a segunda terapia pode ser administrada por via oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossomal, via inalação, vaginal, intraocular, via distribuição local por cateter ou stent, subcutânea, intra-adiposal, intra-articular, intratecal, ou em uma forma de dosagem de liberação lenta. Em uma modalidade, o Composto A e uma terapia secundária são administrados pelo mesmo modo de administração, por via oral ou IV. Em outra modalidade, o Composto A é administrado por um modo de administração, por exemplo, por IV, enquanto o agente secundário (agente anticancerígeno) é administrado por outro modo de administração, por exemplo, por via oral.

[00194] Em uma modalidade, o agente ativo secundário é administrado por via intravenosa ou por via subcutânea e uma ou duas vezes ao dia a uma quantidade de cerca de 1 a cerca de 1000 mg, de cerca de 5 a cerca de 500 mg, de cerca de 10 a cerca de 350 mg, ou de cerca de 50 a cerca de 200 mg. A quantidade específica do agente ativo secundário dependerá do agente específico usado, do tipo de doença a ser tratada ou administrada, da gravidade e estágio da doença e da quantidade de Composto A provido neste documento e quaisquer agentes ativos adicionais opcionais simultaneamente administrados ao paciente. Em determinadas modalidades, o agente ativo secundário é oblimersen (GENASENSE<sup>®</sup>), GM-CSF, G-CSF, SCF, EPO, taxotere, irinotecano, dacarbazina, ácido transretinoico, topotecano, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorrubicina, inibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbina ou uma combinação dos mesmos.

[00195] Em determinadas modalidades, GM-CSF, G-CSF, SCF ou EPO

é administrado por via subcutânea durante cerca de cinco dias em um ciclo de quatro ou seis semanas, a uma quantidade variando de cerca de 1 a cerca de 750 mg/m<sup>2</sup>/dia, de cerca de 25 a 500 mg/m<sup>2</sup>/dia, de cerca de 50 a cerca de 250 mg/m<sup>2</sup>/dia, ou de cerca de 50 a cerca de 200 mg/m<sup>2</sup>/dia. Em determinadas modalidades, GM-CSF pode ser administrado a uma quantidade de cerca de 60 a cerca de 500 mcg/m<sup>2</sup> por via intravenosa durante 2 horas ou de cerca de 5 a 12 mcg/m<sup>2</sup>/dia por via subcutânea. Em determinadas modalidades, G-CSF pode ser administrado por via subcutânea a uma quantidade de cerca de 1 mcg/kg/dia inicialmente, e pode ser ajustado dependendo do aumento das contagens de granulócitos totais. A dose de manutenção de G-CSF pode ser administrada a uma quantidade de cerca de 300 (em pacientes menores) ou 480 mcg por via subcutânea. Em determinadas modalidades, EPO pode ser administrado por via subcutânea a uma quantidade de 10.000 unidades 3 vezes por semana.

[00196] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com melfalano e dexametasona a pacientes com amiloidose. Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e esteroides pode ser administrado a pacientes com amiloidose.

[00197] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com gemcitabina e cisplatina a pacientes com câncer de bexiga de célula transicional metastático ou

avançado.

[00198] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com um ingrediente ativo secundário como segue: temozolomida a pacientes pediátricos com tumores cerebrais progressivos ou reincidentes ou neuroblastoma recorrente; celecoxibe, etoposídeo e ciclofosfamida para câncer do SNC progressivo ou reincidente; temodar a pacientes com meningioma progressivo ou recorrente, meningioma maligno, hemangiopericitoma, metástases cerebrais múltiplas, tumores cerebrais reincidentes, ou glioblastoma multiforme recém diagnosticado; irinotecano a pacientes com glioblastoma recorrente; carboplatina a pacientes pediátricos com glioma do tronco cerebral; procarbazina a pacientes pediátricos com gliomas malignos progressivos; ciclofosfamida a pacientes com tumores cerebrais malignos de prognóstico ruim, glioblastoma multiforme recorrente ou recém diagnosticado; Gliadel® para gliomas malignos recorrentes de alto grau; temozolomida e tamoxifen para astrocitoma anaplásico; ou topotecano para gliomas, glioblastoma, astrocitoma anaplásico ou oligodendrogioma anaplásico.

[00199] Em determinadas modalidades, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável, é administrado com metotrexato, ciclofosfamida, taxano, abraxano, lapatinibe, herceptina, inibidores de aromatase, moduladores seletivos de estrogênio, antagonistas do receptor de estrogênio e/ou PLX3397 (Plexxikon) para pacientes com câncer de mama metastático.

[00200] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com temozolomida a pacientes com tumores neuroendócrinos.

[00201] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com gemcitabina a pacientes com câncer de cabeça ou pescoço metastático ou recorrente.

[00202] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com gemcitabina a pacientes com câncer pancreático.

[00203] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com câncer de cólon em combinação com ARISA®, avastatina, taxol, e/ou taxotere.

[00204] Em determinadas modalidades, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com capecitabina e/ou PLX4032 (Plexxikon) a pacientes com câncer colorretal refratário ou a pacientes que falharam na terapia inicial ou tiveram desempenho ruim no adenocarcinoma retal ou de cólon.

[00205] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com fluorouracila, leucovorina e irinotecano a pacientes com câncer colorretal de Dukes C & D ou a pacientes que foram previamente tratados para câncer colorretal metastático.

[00206] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com câncer colorretal refratário em combinação com capecitabina, xeloda e/ou CPT-11.

[00207] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com capecitabina e irinotecano a pacientes com câncer colorretal refratário ou a pacientes com carcinoma colorretal metastático ou inoperável.

[00208] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado sozinho ou em combinação com alfa-interferons ou capecitabina a pacientes com carcinoma hepatocelular metastático ou inoperável; ou com cisplatina e tiotepa a pacientes com câncer de fígado metastático ou primário.

[00209] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros

do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com alfa-interferon penguilado a pacientes com sarcoma de Kaposi.

[00210] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com fludarabina, carboplatina, e/ou topotecano a pacientes com leucemia mieloide aguda de alto risco ou reincidente ou refratária.

[00211] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com daunorrubicina lipossomal, topotecano e/ou citarabina a pacientes com leucemia mieloblástica aguda cariótipa não favorável.

[00212] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com gemcitabina, abraxano, erlotinibe, geftinibe, e/ou irinotecano a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

[00213] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com carboplatina e irinotecano a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

[00214] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com doxetaxol a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que foram tratados previamente com carbo/VP 16 e radioterapia.

[00215] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com carboplatina e/ou taxotere, ou em combinação com carboplatina, pacitaxel, e/ou radioterapia torácica a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

[00216] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com taxotere a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas de grau IIIB ou IV.

[00217] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com oblimersen (Genasense<sup>®</sup>) a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

[00218] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros

do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com ABT-737 (Abbott Laboratories) e/ou obatoclax (GX15-070) a pacientes com linfoma e outros cânceres de sangue.

[00219] Em determinadas modalidades, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado sozinho ou em combinação com um ingrediente ativo secundário, tal como vimblastina ou fludarabina a pacientes com vários tipos de linfoma, incluindo, entre outros, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, linfoma de célula T cutâneo, linfoma de célula B cutâneo, linfoma de célula B grande difuso ou linfoma folicular de grau baixo refratário ou reincidente.

[00220] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com taxotere, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032 (Plexxikon) e/ou dacarbazina a pacientes com melanoma de vários tipos ou grau.

[00221] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado sozinho ou em combinação com vinorelbina a pacientes com mesotelioma maligno, ou câncer de pulmão de células não pequenas de grau IIIB com implantes pleurais ou síndrome de mesotelioma de efusão pleural maligno.

[00222] Em determinadas modalidades, um composto provido neste

documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com vários tipos ou grau de mieloma múltiplo em combinação com dexametasona, ácido zoledrônico, palmitronato, GM-CSF, biaxina, vimblastina, melfalano, bussulfano, ciclofosfamida, IFN, palmidronato, prednisona, bifosfonato, celecoxibe, trióxido de arsênio, PEG INTRON-A, vincristina ou uma combinação dos mesmos.

[00223] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com mieloma múltiplo refratário ou reincidente em combinação com doxorrubicina (Doxil®), vincristina e/ou dexametasona (Decadron®).

[00224] Em determinadas modalidades, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com vários tipos ou grau de câncer de ovário, tal como carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, câncer de ovário refratário ou câncer de ovário recorrente, em combinação com taxol, carboplatina, doxorrubicina, gemcitabina, cisplatina, xeloda, paclitaxel, dexametasona, ou uma combinação dos mesmos.

[00225] Em determinadas modalidades, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes

com vários tipos ou grau de câncer de próstata, em combinação com xeloda, 5 FU/LV, gemcitabina, irinotecano mais gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina, dexametasona, GM-CSF, celecoxibe, taxotere, ganciclovir, paclitaxel, adriamicina, docetaxel, estramustina, Emcyt, denderon ou uma combinação dos mesmos.

[00226] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com vários tipos ou grau de câncer de célula renal, em combinação com capecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, Celebrex®, ou uma combinação dos mesmos.

[00227] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com vários tipos ou grau de câncer de sarcoma de tecido mole ou uterino, ginecológico em combinação com IFN, um inibidor de COX-2, tal como Celebrex®, e/ou sulindaco.

[00228] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com vários tipos ou grau de tumores sólidos, em combinação com celebrex, etoposídeo, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, ou uma combinação dos mesmos.

[00229] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo

farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com esclerodermia ou vasculite cutânea em combinação com celebrex, etoposídeo, ciclofosfamida, docetaxel, apecitabina, IFN, tamoxifeno, IL-2, GM-CSF, ou uma combinação dos mesmos.

[00230] Também é abrangido aqui um método de aumento da dosagem de um fármaco anticâncer ou agente que pode ser administrado de forma segura e eficiente a um paciente, que compreende a administração ao paciente (por exemplo, um ser humano) ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Os pacientes que podem se beneficiar deste método são aqueles propensos a sofrer de um efeito adverso associado aos fármacos anticâncer, para tratar um câncer específico da pele, tecido subcutâneo, linfonodos, cérebro, pulmão, fígado, osso, intestino, cólon, coração, pâncreas, adrenal, rim, próstata, mama, colorretal ou as combinações dos mesmos. A administração de um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, alivia ou reduz os efeitos adversos que são de tal gravidade que limitariam a quantidade de fármacos anticâncer.

[00231] Em uma modalidade, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado por via oral e diariamente a uma quantidade variando de cerca de 0,1 a cerca de 150 mg, de cerca de 1 a cerca de 50 mg, ou de cerca de 2 a cerca de 25 mg, antes, durante ou após a ocorrência do efeito adverso associado à administração de um fármaco anticâncer a um paciente. Em determinadas modalidades, um

composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com agentes específicos, tais como heparina, aspirina, coumadina, ou G-CSF para evitar efeitos adversos que estão associados aos fármacos anticâncer, tais como, entre outros, neutropenia ou trombocitopenia.

[00232] Em uma modalidade, um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com doenças e distúrbios associados a ou caracterizados por, angiogênese indesejada em combinação com ingredientes ativos adicionais, incluindo, entre outros, fármacos anticâncer, anti-inflamatórios, anti-histaminas, antibióticos, e esteroides.

[00233] Em outra modalidade, é abrangido neste documento um método de tratamento, prevenção e/ou controle de câncer, que compreende a administração do Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, em conjunto com (por exemplo, antes, durante ou após) terapia convencional, incluindo, entre outras, cirurgia, imunoterapia, terapia biológica, radioterapia, ou outras terapias com base não medicamentosa, usadas atualmente para tratar, prevenir ou administrar o câncer. O uso combinado do composto provido aqui e a terapia convencional pode prover um regime de tratamento único, que é inesperadamente eficaz em determinados pacientes. Sem estar limitado pela teoria, acredita-se que o Composto A pode prover efeitos aditivos ou sinérgicos

quando administrado concomitantemente com a terapia convencional.

[00234] Conforme discutido em outro lugar neste documento, é abrangido aqui um método de redução, tratamento e/ou prevenção dos efeitos adversos ou indesejados associados com terapia convencional, incluindo, entre outras, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e imunoterapia. Um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e outro ingrediente ativo pode ser administrado a um paciente antes, durante ou após a ocorrência do efeito adverso associado à terapia convencional.

[00235] Em uma modalidade, o Composto A pode ser administrado a uma quantidade variando de cerca de 0,1 a cerca de 150 mg, de cerca de 1 a cerca de 25 mg ou de cerca de 2 a cerca de 10 mg por via oral e diariamente sozinho, ou em combinação com um agente ativo secundário descrito neste documento (vide, por exemplo, seção 5.4), antes, durante ou após o uso da terapia convencional.

[00236] Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e doxetaxol são administrados a pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que foram tratados previamente com carbo/VP 16 e radioterapia.

#### **Uso com terapia de transplante**

[00237] O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, provido neste documento,

pode ser usado para reduzir o risco da Doença do Enxerto contra Hospedeiro (GVHD). Portanto, é abrangido neste documento um método de tratamento, prevenção e/ou controle de câncer, que compreende administrar o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, em conjunto com terapia de transplante.

[00238] Como aqueles versados na técnica estão cientes, o tratamento do câncer baseia-se, em geral, no grau e mecanismo da doença. Por exemplo, já que é inevitável a transformação leucêmica se desenvolver em determinados graus do câncer, o transplante de células-tronco do sangue periférico, a preparação de células-tronco hematopoiéticas ou medula óssea pode ser necessário. O uso combinado do Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, provido neste documento e a terapia de transplante proveem uma sinergia única e inesperada. Em particular, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, exibe atividade imunomoduladora que pode prover efeitos aditivos ou sinérgicos, quando administrado concomitantemente com a terapia de transplante em pacientes com câncer.

[00239] O Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode trabalhar em combinação com terapia de transplante, reduzindo as complicações associadas ao procedimento invasivo de transplante e risco de GVHD. É abrangido neste documento um método de tratamento, prevenção e/ou controle de câncer, que

compreende a administração a um paciente (por exemplo, um ser humano) de Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, antes, durante ou após o transplante de sangue do cordão umbilical, sangue placentário, células-tronco do sangue periférico, preparação das células-tronco hematopoiéticas, ou medula óssea. Alguns exemplos de células-tronco adequadas para uso nos métodos providos neste documento, estão descritos na patente norte-americana nº 7.498.171, cuja descrição está incorporada neste documento por referência em sua totalidade.

[00240] Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com mieloma múltiplo antes, durante ou após o transplante de célula progenitora de sangue periférica autóloga.

[00241] Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com mieloma múltiplo reincidente após o transplante das células-tronco.

[00242] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e prednisona são administrados como terapia de manutenção a pacientes com mieloma múltiplo após o transplante de células-tronco autólogas.

[00243] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do

mesmo, e dexametasona são administrados como terapia de salvamento para pós-transplante de baixo risco a pacientes com mieloma múltiplo.

[00244] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e dexametasona são administrados como terapia de manutenção a pacientes com mieloma múltiplo após o transplante de medula óssea autóloga.

[00245] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado após a administração de alta dose de melfalano e o transplante de células-tronco autólogas a pacientes com mieloma múltiplo responsivo a quimioterapia.

[00246] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e PEG INTRO-A são administrados como terapia de manutenção a pacientes com mieloma múltiplo após o transplante de células-tronco periféricas selecionadas de CD34 autólogas.

[00247] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado com quimioterapia de consolidação pós-transplante a pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticado para avaliar antiangiogênese.

[00248] Em ainda outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato,

hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e dexametasona são administrados como terapia de manutenção após a consolidação de DCEP, após o tratamento com alta dose de melfalano e o transplante de células-tronco do sangue periférico a pacientes com 65 anos de idade ou mais com mieloma múltiplo.

[00249] Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com NHL (por exemplo, DLBCL) antes, durante, ou após o transplante de célula progenitora de sangue periférica autóloga.

[00250] Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado a pacientes com NHL (por exemplo, DLBCL) após o transplante das células-tronco.

### **Terapia em ciclo**

[00251] Em determinadas modalidades, os agentes terapêuticos ou profilácticos providos neste documento são administrados em ciclos a um paciente. A terapia em ciclo envolve a administração de um agente ativo por um período de tempo, seguido de um intervalo por um período de tempo e repetindo esta administração sequencial. A terapia em ciclo pode reduzir o desenvolvimento da resistência a uma ou mais terapias, evitar ou reduzir os efeitos colaterais de uma das terapias, e/ou melhorar a eficácia do tratamento.

[00252] Consequentemente, em determinadas modalidades, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, provido aqui é administrado diariamente em doses únicas ou divididas em ciclos de quatro a seis semanas com um período de intervalo de

cerca de uma semana ou duas semanas. O método em ciclo permite ainda que a frequência, número e duração dos ciclos de dosagem sejam aumentados. Assim, abrangida aqui, em determinadas modalidades, está a administração de um composto provido neste documento, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, para mais ciclos que os típicos quando administrados sozinhos. Em determinadas modalidades, um composto provido aqui, por exemplo, Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado para um grande número de ciclos que poderia causar, tipicamente, toxicidade limitante de dose em um paciente, a quem um ingrediente ativo secundário também não está sendo administrado.

[00253] Em uma modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado diária e continuamente por três ou quatro semanas a uma dose de cerca de 0,1 a cerca de 150 mg/d seguida de uma pausa, de uma ou duas semanas.

[00254] Em outra modalidade, o Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo e um ingrediente ativo secundário são administrados por via oral, com administração do Composto A ocorrendo de 30 a 60 minutos antes de um ingrediente ativo secundário, durante um ciclo de quatro a seis semanas. Em determinadas modalidades, a combinação de Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo; ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ingrediente ativo

secundário é administrado por infusão intravenosa por cerca de 90 minutos a cada ciclo. Em determinadas modalidades, um ciclo compreende a administração de cerca de 0,1 a cerca de 150 mg/dia de Composto A, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros do mesmo, ou um sal, solvato, hidrato, co-cristal, clatrato, ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo, e de cerca de 50 a cerca de 200 mg/m<sup>2</sup>/dia de um ingrediente ativo secundário ao dia por três a quatro semanas e então uma ou duas semanas de intervalo. Em determinadas modalidades, o número de ciclos, durante o qual o tratamento combinatório é administrado a um paciente, está variando de cerca de um a cerca de 24 ciclos, de cerca de dois a cerca de 16 ciclos, ou de cerca de quatro a cerca de três ciclos.

### **Exemplos**

[00255] As modalidades providas aqui, podem ser melhor entendidas por referência aos exemplos a seguir. Estes exemplos são feitos para ilustrar as composições farmacêuticas e formas de dosagem providas aqui, mas não são de forma alguma limitantes.

#### **Exemplo 1: Compostos de cápsulas de dosagem**

[00256] A Tabela 1 ilustra uma formulação em batelada e formulação de dosagem única para uma unidade de dose única de Composto A resistente de 0,3 mg em uma cápsula de tamanho nº 4.

**Tabela 1. Formulação para uma cápsula de Composto A com 0,3 mg de força**

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,432 %	0,324*
Lactose, anidro	74,268 %	55,701
Amido pré-gelatinizado	25,0 %	18,075

Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Total	100,0%	75

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,3 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,3 mg de Composto A 100% puro).

[00257] Composto A foi pré-misturado com uma porção de lactose anidra e amido pré-gelatinizado. A pré-mistura foi passada em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. O restante da lactose foi moída em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. A pré-mistura foi misturada com o restante da lactose. A essa mistura, foi misturado ainda ácido esteárico, que foi passado em uma tela de 0,0232 polegada/30 mesh. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula nº 4.

[00258] A Tabela 2 ilustra uma formulação em batelada e formulação de dosagem única para uma unidade de dose única de Composto A resistente de 0,1 mg em uma cápsula de tamanho nº 4.

Tabela 2. Formulação para uma cápsula de Composto A com 0,1 mg de força

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,144 %	0,108*
Lactose, anidro	74,556%	55,917
Amido pré-gelatinizado	25,0 %	18,75
Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Total	100,0%	75

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,1 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,1 mg de Composto A 100% puro).

[00259] Composto A foi pré-misturado com uma porção de lactose anidra e amido pré-gelatinizado. A pré-mistura foi passada em uma tela de 0,032

polegada/20 mesh. O restante da lactose foi moída em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. A pré-mistura foi misturada com o restante da lactose. A essa mistura, foi misturado ainda ácido esteárico, que foi passado em uma tela de 0,0232 polegada/30 mesh. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula nº 4.

[00260] A Tabela 3 ilustra uma formulação em batelada e formulação de dosagem única para uma unidade de dose única de Composto A resistente de 0,2 mg em uma cápsula de tamanho nº 3.

Tabela 3. Formulação para uma cápsula de Composto A com 0,2 mg de força

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,144%	0,216*
Lactose, anidro	74,556%	111,83
Amido pré-gelatinizado	25,0 %	37,5
Ácido esteárico	0,300 %	0,45
Total	100,0%	150

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,2 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,2 mg de Composto A 100% puro).

[00261] Composto A foi pré-misturado com uma porção de lactose anidra e amido pré-gelatinizado. A pré-mistura foi passada em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. O restante da lactose foi moída em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. A pré-mistura foi misturada com o restante da lactose. A essa mistura, foi misturado ainda ácido esteárico, que foi passado em uma tela de 0,0232 polegada/30 mesh. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula de tamanho nº 3.

[00262] A Tabela 4 ilustra uma formulação em batelada e formulação de dosagem única para uma unidade de dose única de Composto A resistente de

0,5 mg em uma cápsula de tamanho nº 3.

**Tabela 4. Formulação para uma cápsula de Composto A com 0,5 mg de força**

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,432 %	0,540*
Lactose, anidro	74,268 %	92,835
Amido pré-gelatinizado	25,0 %	31,25
Ácido esteárico	0,300 %	0,375
Total	100,0%	125

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,5 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,5 mg de Composto A 100% puro).

[00263] Composto A foi pré-misturado com uma porção de lactose anidra e amido pré-gelatinizado. A pré-mistura foi passada em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. O restante da lactose foi moída em uma tela de 0,032 polegada/20 mesh. A pré-mistura foi misturada com o restante da lactose. A essa mistura, foi misturado ainda ácido esteárico, que foi passado em uma tela de 0,0232 polegada/30 mesh. A mistura final foi encapsulada em uma cápsula de tamanho nº 3.

### **Exemplo 2: Estabilidade da formulação**

[00264] A estabilidade acelerada para as formulações de PD01-082 com 0,3 mg de força (descritas na Tabela 1 acima), bem como outras formulações com 0,3 mg de força descritas abaixo nas Tabelas 5-7, foram avaliadas sob 40 °C/75% RH e os níveis de impurezas durante o período de tempo inicial, 1 mês, 3 meses, e 6 meses foram determinados. Para determinação do nível de impurezas, um método gradiente de HPLC foi empregado usando as seguintes condições:

Coluna: Coluna XBridge C18, 4,6 x 150 mm, tamanho de partícula de 3,5 µm

Temperatura: Amostrador automático: Ambiente; Coluna: 40 °C

Fase móvel: A: Acetato de amônio: Acetonitrila 20 mM (95:5,v/v)  
B: Acetato de amônio: Acetonitrila 20 mM (10:90,v/v)

Perfil gradiente:	<u>Tempo (min)</u>	<u>%A</u>	<u>%B</u>
0	100	0	
15	0	100	
15,5	100	0	
20	100	0	

Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

Volume de injeção: 50 µL

Detecção: UV, 240 nm

Tempo de corrida: 20 minutos.

Tabela 5. Formulação PD01-076 para cápsula de Composto A com 0,3 mg de força

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,432 %	0,324*
Lactose, anidro	74,268 %	55,701
Celulose microcristalina	25,0 %	18,75
Estearato de magnésio	0,3	0,225
Total	100,0%	75

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,3 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,3 mg de Composto A 100% puro).

**Tabela 6. Formulação PD01-078 para cápsula de Composto A com 0,3 mg de força**

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,432 %	0,324*
Lactose, anidro	70,268 %	52,701
Amido pré-gelatinizado	25,000 %	18,75
Estearato de magnésio	0,300 %	0,225
Croscarmelose de sódio	4,0 %	3,0
Total	100,0%	75

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,3 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,3 mg de Composto A 100% puro).

**Tabela 7. Formulação PD01-080 para cápsula de Composto A com 0,3 mg de força**

Material	Porcentagem em peso	Quantidade (mg/cápsula)
Composto A	0,432 %	0,324*
Lactose, anidro	70,268 %	52,701
Celulose microcristalina	25,000 %	18,75
Ácido esteárico	0,300 %	0,225
Croscarmelose de sódio	4,0 %	3,0
Total	100,0 %	75

\* Denota a quantidade da forma salina do Composto A que provê a potência de 0,3 mg de base livre do Composto A (ou seja, uma quantidade que provê 0,3 mg de Composto A 100% puro).

[00265] Os resultados estão resumidos nas Tabelas 8-11 abaixo. A partir dos dados mostrados na Tabela 8, observou-se que a formulação PD01-082 mostrou menor quantidade de impurezas quando submetida a 40 °C/75% RH. No entanto, as formulações PD01-076, PD01-078 e PD01-080 encapsuladas em gelatina mostraram aumento na impureza total nas mesmas condições. Além disso, a Tabela 9 mostra um perfil de estabilidade similar para a formulação PD01-082 a 40 °C/75% RH, quando encapsulada em hidroxipropil metilcelulose (HPMC). As características de desempenho de PD01-082 também foram mantidas durante todo o período de tempo investigado. Surpreendentemente, enquanto todas as formulações testadas continham excipientes de teor de água baixo ou anidro, apenas a formulação PD01-082 exibiu um perfil de estabilidade aceitável entre todas as formulações testadas. Estes resultados mostram que a formulação PD01-082 provida neste documento, tem estabilidade adequada para usos clínicos e outros.

[00266] De fato, a estabilidade de PD01-082 elimina a necessidade de armazenar cápsulas de PD01-082 em frascos dessecantes alinhados, permitindo o armazenamento em frascos de polietileno (HDPE) padrão de alta densidade com custos significativamente menores. Os dados apresentados nas Tabelas 10 e 11 mostram que os frascos dessecantes alinhados aumentam a estabilidade de PD01-076 e PD01-078 a níveis comparáveis a PD01-082 nos frascos de HDPE menos dispendiosos. Embora as formulações PD01-076 e PD01-078 podem ser usadas em frascos dessecantes alinhados, a característica surpreendente da formulação PD01-082 elimina a necessidade de uso de frascos alinhados onerosos, resultando em economia de custos substanciais.

Tabela 8. Cápsulas de gelatina em frascos de HDPE Impureza total a 40

°C/75% RH

PD01-082	PD01-076	PD01-078	PD01-080
----------	----------	----------	----------

t = 0	0,17	0,31	0,38	1,05
t = 1 mês	0,45	0,54	0,75	0,88
t = 2 meses	0,44	0,68	1,02	1,11
t = 3 meses	0,55	1,19	1,43	1,74
t = 6 meses	0,97	3,6	3,7	3,8

Tabela 9. Cápsulas de HPMC em frascos HDPE Impureza total a 40 °C/75%

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

Tabela 10. Cápsulas de gelatina em frascos dessecantes alinhados Impureza

	<u>total a 40 °C/75% RH</u>	
	PD01-076	PD01-078
t = 0	0,31	0,38
t = 1 mês	0,45	0,51
t = 2 meses	0,38	0,46
t = 3 meses	0,32	0,28
t = 6 meses	0,37	0,41

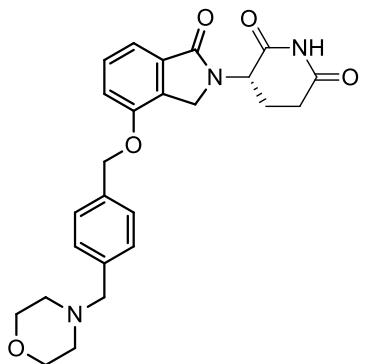
Tabela 11. Cápsulas de HPMC em frascos dessecantes alinhados Impureza totala 40 °C/75% RH

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

[00267] Embora exemplos de determinadas modalidades particulares sejam providos neste documento, ficará evidente aos versados na técnica que várias alterações e modificações podem ser feitas. Tais modificações destinam-se a estar dentro do escopo das reivindicações em anexo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem, **caracterizada** pelo fato de que compreende: 1) composto A de estrutura:



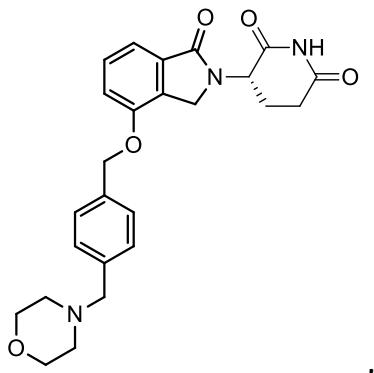
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma quantidade de 0,1 a 3 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem; 2) um veículo ou excipiente a uma quantidade de 90 a 99,9 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem, em que o veículo ou excipiente é uma mistura de amido e lactose; e 3) um lubrificante, em que o lubrificante é ácido esteárico.

2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto A está presente a uma quantidade de 0,1 a 1 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem; o veículo ou excipiente está presente a uma quantidade de 95 a 99,9 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem; a razão de lactose para amido na forma de dosagem é de 1:1 a 5:1, preferencialmente de 3:1; o amido é amido pré-gelatinizado; a lactose é lactose anidra; ou o lubrificante está presente a uma quantidade de 0,01 a 1 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem, preferencialmente o lubrificante está presente a uma quantidade de 0,1 a 0,5 por cento, em peso, do peso total da forma de dosagem.

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o peso total da forma de dosagem é de 150 mg, em que o composto A ou o sal farmaceuticamente aceitável do mesmo está presente a uma

quantidade de 0,1 mg a 2 mg, preferencialmente a uma quantidade de 0,3 mg, 0,6 mg ou 1 mg; e em que o lubrificante está presente a uma quantidade de 0,45 mg.

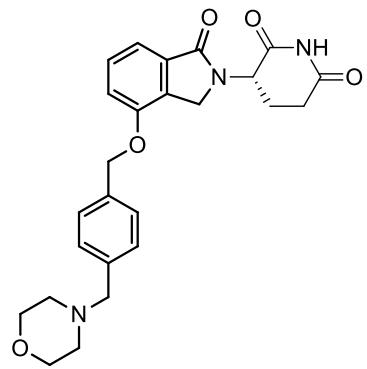
4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que pesa 75 mg e compreende: 1) composto A de estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma quantidade que provê potência de 0,3 mg do composto A; 2) um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, em que o veículo ou excipiente é uma mistura de amido e lactose; e 3) um lubrificante, em que o lubrificante é ácido esteárico.

5. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que o amido é amido pré-gelatinizado, preferencialmente o amido pré-gelatinizado está presente a uma quantidade de 18,075 mg; o ácido esteárico está presente a uma quantidade de 0,225 mg; a lactose é lactose anidra, preferencialmente a lactose anidra está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a 75 mg; ou a forma de dosagem está na forma de uma cápsula de tamanho 4 ou maior.

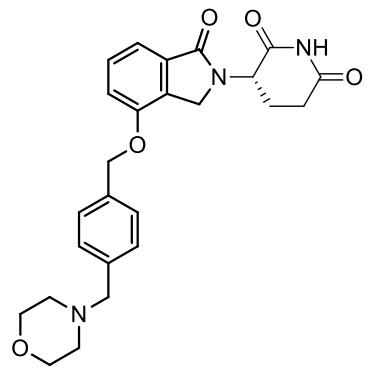
6. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que pesa 75 mg e compreende: 1) composto A de estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma quantidade que provê potência de 0,1 mg do composto A; 2) um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, em que o veículo ou excipiente é uma mistura de amido e lactose; e 3) um lubrificante, em que o lubrificante é ácido esteárico.

7. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o amido é amido pré-gelatinizado, preferencialmente o amido pré-gelatinizado está presente a uma quantidade de 18,75 mg; o ácido esteárico está presente a uma quantidade de 0,225 mg; a lactose é lactose anidra, preferencialmente a lactose anidra está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a 75 mg; ou a forma de dosagem está na forma de uma cápsula de tamanho 4 ou maior.

8. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que pesa 150 mg e compreende: 1) composto A de estrutura:

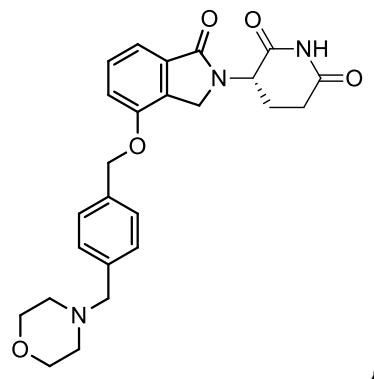


ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma quantidade que provê potência de 0,2 mg do composto A; 2) um veículo ou excipiente

farmaceuticamente aceitável, em que o veículo ou excipiente é uma mistura de amido e lactose; e 3) um lubrificante, em que o lubrificante é ácido esteárico.

9. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o amido é amido pré-gelatinizado, preferencialmente o amido pré-gelatinizado está presente a uma quantidade de 37,5 mg; o ácido esteárico está presente a uma quantidade de 0,45 mg; a lactose é lactose anidra, preferencialmente a lactose anidra está presente a uma quantidade que leva o peso total da composição a 150 mg; ou a forma de dosagem está na forma de uma cápsula de tamanho 3 ou maior.

10. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que pesa 125 mg e compreende: 1) composto A de estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a uma quantidade que provê potência de 0,5 mg do composto A; e 2) um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável, em que o veículo ou excipiente compreende uma mistura de amido e lactose; e 3) um lubrificante, em que o lubrificante é ácido esteárico.

11. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o amido é amido pré-gelatinizado, preferencialmente o amido pré-gelatinizado está presente a uma quantidade de 31,25 mg; o ácido esteárico está presente a uma quantidade de 0,375 mg; a lactose é lactose anidra, preferencialmente a lactose anidra está presente a uma quantidade que leva o

peso total da composição a 125 mg; ou a forma de dosagem está na forma de uma cápsula de tamanho 3 ou maior.

12. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizada** pelo fato de ser uma forma de dosagem oral, preferencialmente na forma de uma cápsula.

13. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é câncer, em que o câncer é mieloma múltiplo.

14. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada** pelo fato de que o câncer é reincidente ou refratário.

15. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13 ou 14, **caracterizada** pelo fato de que o câncer é resistente a fármaco.

16. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é câncer, em que o câncer é glioblastoma multiforme recém diagnosticado.

17. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é câncer, em que o câncer é mieloma múltiplo recém diagnosticado.

18. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, em que a doença ou distúrbio é câncer, em que o câncer é linfoma.

19. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, **caracterizada** pelo fato de que o tratamento compreende adicionalmente a administração de um agente ativo secundário ao paciente.

20. Kit, **caracterizado** pelo fato de que compreende a forma de dosagem definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 e bula.