

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 865 289**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2016** **PCT/US2016/048905**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017** **WO17035443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2016** **E 16762933 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021** **EP 3340969**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona**

30 Prioridad:

27.08.2015 US 201562210923 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WALTERS, COLIN;
BOWEN, WILLIAM;
SUN, YALI;
BRUMFIELD, JAY;
SHEN, XIAOXUAN;
ZOU, DAOZHONG y
GHOSH, INDRAJIT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 865 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona

1. Campo

En el presente documento se proporcionan formulaciones y formas farmacéuticas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona. En este documento también se proporcionan las formas farmacéuticas para su uso en métodos para tratar, controlar o prevenir el cáncer.

2. Antecedentes

Habitualmente se administran sustancias farmacéuticas como parte de una formulación en combinación con uno o más de otros agentes que cumplen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Pueden prepararse formas farmacéuticas de diversos tipos mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Los excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas de muchas formas diferentes, p. ej., solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, saborizante, etc. Las propiedades de los excipientes farmacéuticos que se consideran al formular una sustancia farmacéutica activa incluyen la biodisponibilidad, la facilidad de fabricación, la facilidad de administración y la estabilidad de la forma farmacéutica. Debido a las diferentes propiedades de la sustancia farmacéutica activa que va a formularse y a la reactividad cruzada entre excipientes, las formas farmacéuticas requieren normalmente excipientes farmacéuticos que se adapten de forma única al principio activo para lograr propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

No obstante, el uso de excipientes farmacéuticos en la formulación de formas farmacéuticas puede, en algunos casos, provocar reacciones adversas indeseables con el principio activo que se manifiestan, por ejemplo, tras un almacenamiento prolongado o contacto con agua. De hecho, es bien sabido que las propiedades de la forma farmacéutica final (por ejemplo, su biodisponibilidad y estabilidad) son, en su mayor parte, altamente dependientes de los excipientes elegidos, su concentración e interacción tanto con el compuesto activo como entre sí. Los excipientes son más que componentes inertes o inactivos y deben seleccionarse para evitar reacciones cruzadas indeseables con principios activos y otros excipientes en la formulación. La selección de excipientes compatibles es crucial en la formulación de formas farmacéuticas para garantizar que el principio activo se suministre correctamente y que la forma farmacéutica sea una formulación estable. El documento US 2015/0196562 describe preparaciones en cápsulas de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona que comprenden croscarmelosa de sodio como disgregante y estearato de magnesio como lubricante.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona (Compuesto A) en combinación con excipientes farmacéuticos que reduzcan o eliminen la reactividad indeseable de excipientes farmacéuticos con el Compuesto A en la formulación. En el presente documento se proporcionan soluciones a estos y otros problemas en la técnica al proporcionar formas farmacéuticas que proporcionan formulaciones estables del Compuesto A que carecen tanto de interacciones indeseables (p. ej., incompatibilidades) entre el Compuesto A y los excipientes de la forma farmacéutica formulada como de interacciones indeseables entre excipientes.

3. Breve compendio

En el presente documento se encuentran formas farmacéuticas que contienen el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo que reducen o eliminan la reactividad de excipientes farmacéuticos, incluidos lubricantes, disgregantes, y cargas o aglutinantes, con el principio activo (p. ej., el Compuesto A). La reactividad del Compuesto A con lubricantes, disgregantes, o cargas o aglutinantes puede disminuir la estabilidad de la formulación y, por tanto, reducir o eliminar el valor terapéutico del Compuesto A en la formulación. Las formulaciones proporcionadas en el presente documento proporcionan formulaciones estables del Compuesto A sin problemas de incompatibilidad entre los agentes en la formulación. Según la invención, la forma farmacéutica es una forma farmacéutica oral en forma de cápsula.

En un aspecto proporcionado en el presente documento se encuentra una forma farmacéutica oral en forma de cápsula, comprendiendo dicha forma farmacéutica: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 por ciento en peso del peso total de la composición; un aglutinante o carga seleccionado de celulosa microcristalina, almidón, y manitol en una cantidad de aproximadamente el 90 al 98 por ciento en peso del peso total de la composición, ácido esteárico como lubricante en una cantidad de aproximadamente el 0,75 por ciento en peso del peso total de la composición, y un disgregante seleccionado de crospovidona Tipo A y dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente el 1 al 5 por ciento en peso del peso total de la composición, en donde el lubricante no es estearato de magnesio.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral en forma de cápsula que incluye el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 tanto por ciento en peso del peso total de la composición; un aglutinante o carga en una cantidad de aproximadamente el 90 al 98 tanto por ciento en peso del peso total de la composición, y un lubricante, donde el aglutinante o carga no es lactosa.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 0,5 mg de Compuesto A; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 1 mg de Compuesto A; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 120 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 3 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 200 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 2 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 140 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 3,5 mg de Compuesto A; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 160 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 4 mg de Compuesto A; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 200 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En el presente documento también se describe una forma farmacéutica oral que incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocristal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 0,5, 1, 2, 3, 3,5, 4, o 5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante.

En una realización, las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la sal de HCl del Compuesto A.

En otro aspecto están las formas farmacéuticas orales para su uso en un método de tratamiento, control, mejora o prevención del cáncer, incluido el cáncer primario y metastásico, así como el cáncer que es refractario o resistente a la quimioterapia convencional (p. ej., linfoma, mieloma múltiple, leucemia y tumores sólidos) administrando a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica tal como se describe en el presente documento.

Los linfomas tratados, controlados, mejorados o prevenidos mediante los métodos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas relacionados con el SIDA, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico, linfoma blástico de células NK, linfoma de Burkitt, linfoma de tipo Burkitt (linfoma de células pequeñas no escindidas, linfoma linfocítico pequeño, linfoma cutáneo de células T, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma linfoblástico, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfoma nasal de células T, linfoma pediátrico, linfomas periféricos de células T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfomas transformados, linfomas de células T relacionados con tratamientos o macroglobulinemia de Waldenstrom.

En otro aspecto está una forma farmacéutica oral para su uso en un método de tratamiento, control, mejora o prevención de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia de células T, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA).

En otro aspecto está una forma farmacéutica oral para su uso en un método de tratamiento, control, mejora o prevención de melanoma, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, carcinoma de próstata, carcinoma colorrectal, y carcinoma hepatocelular.

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

4. Breve descripción de los dibujos

La figura 1. Ilustra un diagrama de flujo de proceso para sintetizar lotes del Compuesto A.

La figura 2A. Ilustra la distribución de tamaño de partículas para el Compuesto A de concentración de 1 mg.

La figura 2B. Ilustra la distribución de tamaño de partículas para el Compuesto A de concentración de 3 mg.

La figura 3A. Ilustra los resultados de la prueba de uniformidad de contenido del producto a granel para las formulaciones de control y prueba para el Compuesto A de concentración de 1 mg.

La figura 3B. Ilustra los resultados de la prueba de uniformidad de contenido del producto a granel para las formulaciones de control y prueba para el Compuesto A de concentración de 3 mg.

La figura 4A. Ilustra el perfil de disolución de formulaciones del Compuesto A que contienen lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en una cápsula de 1 mg del Compuesto A.

La figura 4B. Ilustra el perfil de disolución de formulaciones del Compuesto A que contienen lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en una cápsula de 3 mg del Compuesto A.

La figura 5A. Ilustra el perfil de disolución de una formulación del Compuesto A que no contiene lactosa, croscarmelosa de sodio o estearato de magnesio en una cápsula de 1 mg del Compuesto A (Formulación F6) de envases tipo blíster.

La figura 5B. Ilustra el perfil de disolución de formulaciones del Compuesto A que no contienen lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en una cápsula de 1 mg del Compuesto A (Formulación F6) almacenada en un frasco.

La figura 6A. Ilustra el perfil de disolución de una formulación del Compuesto A que no contiene lactosa, croscarmelosa de sodio o estearato de magnesio en una cápsula de 3 mg del Compuesto A (Formulación F6) de envases tipo blíster.

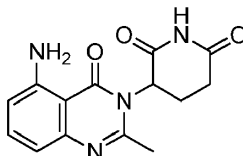
La figura 6B. Ilustra el perfil de disolución de una formulación del Compuesto A que no contiene lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio en una cápsula de 3 mg del Compuesto A (Formulación F6) almacenada en un frasco.

5. Descripción detallada

5.1 Definiciones

De manera general, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química médica y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y comúnmente empleados en la técnica. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento de manera general tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción.

Los términos "3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il) -piperidin-2,6-diona" y "Compuesto A" se refieren a un compuesto que tiene la estructura:



El compuesto A también se refiere a enantiómeros o una mezcla de enantiómeros del mismo, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, sales, solvatos, hidratos, cocrystalos, clatratos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo. En realizaciones, el Compuesto A se refiere a la base y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique de otra manera, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, sales de restos ácidos o básicos de compuestos descritos en el presente documento (p. ej., el Compuesto A). Los restos básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, p. ej., sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, benzenosulfónico, o ácidos pamoicos (p. ej., 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico. Los compuestos que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los restos químicos que son ácidos en la naturaleza son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Son ejemplos de tales sales, sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuyo el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra manera en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de compuestos descritos en el presente documento (p. ej., el Compuesto A) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfatos biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos descritos en el presente documento (p. ej., el Compuesto A) que incluyen restos NO, NO₂, ONO o ONO₂.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" se refieren a un carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de la acción, o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, por ejemplo, alquilaminas inferiores,

etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas de poliéter.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, el término "éster biohidrolizable" se refiere a un éster de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como la absorción, la duración de la acción, o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxilo, ésteres de alquil acilamino alquilo, y ésteres de colina.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique de otra manera, el término "amida biohidrolizable" se refiere a una amida de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como la absorción, la duración de la acción, o el inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácido, amidas de alcoxiacilo, y amidas de alquilaminoalquilcarbonilo.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo a un sujeto, por ejemplo, modificando la estabilidad de un agente activo o modificando la absorción por un sujeto tras la administración. Un excipiente farmacéuticamente aceptable normalmente no tiene un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, NaCl (incluyendo soluciones salinas), soluciones salinas normales, sacarosa, glucosa, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica son útiles en la presente invención e incluyen los enumerados, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J. y Quinn M.E., 6ª Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Los términos "aglutinante", "carga", "disgregante" y "lubricante" se utilizan de acuerdo con el significado simple y corriente dentro de la técnica.

En determinadas realizaciones, un excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser incompatible (por ejemplo, reacciona de forma cruzada) con otros excipientes o agentes activos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, lactosa, excipientes que comprenden Mg, Ca, K, Li o ácido nucleico, acesulfamo de potasio, alginato de amonio, acetato de calcio, alginato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, estearato de calcio, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, docusato de sodio, glicina, caolín, silicato de magnesio y aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, polacrilina de potasio, polimetacrilatos, alginato de potasio, benzoato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, citrato de potasio, alginato de sodio, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearilfumarato de sodio, sulfobutiléter beta-ciclodextrina, estearato de sodio, talco o estearato de cinc son incompatibles en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento. En una realización el estearato de magnesio, la croscarmelosa de sodio y la lactosa son incompatibles en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

En otras realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable no se selecciona de estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio, lactosa, excipientes que comprenden Mg, Ca, K, Li o Na, acesulfamo de potasio, alginato de amonio, acetato de calcio, alginato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, silicato de calcio, estearato de calcio, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, docusato de sodio, glicina, caolín, silicato de magnesio y aluminio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, polacrilina de potasio, polimetacrilatos, alginato de potasio, benzoato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, citrato de potasio, alginato de sodio, benzoato de sodio, cloruro de sodio, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearilfumarato de sodio, sulfobutiléter beta-ciclodextrina, estearato de sodio, talco o estearato de cinc (p. ej., las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables enumerados anteriormente. En una realización, el excipiente farmacéuticamente aceptable no es estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio ni lactosa. Por tanto, en determinados casos, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden excluir uno o más de estearato de magnesio, croscarmelosa de sodio y lactosa. El estearato de magnesio no está presente en la forma farmacéutica oral proporcionada en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, "administrar" o "administración" se refiere al acto de suministrar físicamente una sustancia tal como existe fuera del cuerpo a un sujeto. La administración incluye todas las formas conocidas en la técnica para suministrar agentes terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a, suministro oral, tópico, mucoso, inyecciones, intradérmico, intravenoso, intramuscular u otro método de suministro físico descrito en el presente documento o conocido en la técnica (p. ej., implante de un dispositivo de liberación lenta, tal como una minibomba osmótica a un sujeto; formulaciones liposomales; bucal; sublingual; palatino; gingival; nasal; vaginal; rectal; intraarterial; intraperitoneal; intraventricular; intracraneal; o transdérmico). Las composiciones proporcionadas en el presente documento se administran por vía oral mediante cápsula.

Por "administrar conjuntamente" se entiende que una composición descrita en el presente documento se administra al mismo tiempo, justo antes de, o justo después de la administración de una o más composiciones terapéuticas adicionales, que incluyen, por ejemplo, un agente anticanceroso. La administración conjunta pretende incluir la administración simultánea o secuencial de compuesto de forma individual o en combinación (más de un compuesto o agente). La administración conjunta incluye administrar dos agentes activos de manera simultánea, aproximadamente de manera simultánea (p. ej., en el plazo de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre sí), o secuencialmente en cualquier orden. Por tanto, la administración conjunta puede incluir la administración de un agente activo (p. ej. un compuesto descrito en el presente documento) en el plazo de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La administración conjunta también puede realizarse mediante formulación conjunta, p. ej., preparando una única forma farmacéutica que incluya ambos agentes activos. Los agentes activos pueden formularse por separado. En tales casos, los agentes activos se mezclan y se incluyen juntos en la forma final de la unidad de dosificación. Alternativamente, la administración conjunta tal como se describe en el presente documento puede incluir la administración de dos formas farmacéuticas unitarias por separado de al menos dos agentes activos por separado (p. ej., el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo y un segundo agente activo descrito en el presente documento).

Tal como se usa en el presente documento, el término "diariamente" pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el Compuesto A, se administra una vez o más de una vez al día durante un período de tiempo. El término "continuo" pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el Compuesto A, se administra diariamente durante un período ininterrumpido de al menos de 10 días a 52 semanas. El término "intermitente" o "intermitentemente" tal como se usa en el presente documento pretende significar detenerse y comenzar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo es la administración durante de uno a seis días por semana, la administración en ciclos (p. ej., la administración diariamente durante de dos a ocho semanas consecutivas, después un período de descanso sin administración durante hasta una semana), o la administración en días alternos. El término "cíclico" tal como se usa en el presente documento pretende significar que un compuesto terapéutico, tal como el Compuesto A, se administra diaria o continuamente pero con un período de descanso.

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para lograr el efecto por el que se administra (p. ej., tratar una enfermedad o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Por tanto, la administración de una "cantidad" de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto se refiere a la administración de "una cantidad eficaz", para lograr el resultado terapéutico deseado. Por tanto, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento para los fines del presente documento se determina mediante consideraciones conocidas en la técnica. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición descrita en el presente documento (p. ej., 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) se refiere a la cantidad de la composición que, cuando se administra, es suficiente para tratar uno o más de los síntomas de una enfermedad descrita en el presente documento (p. ej., lupus, cáncer o esclerodermia). La administración de un compuesto descrito en el presente documento puede determinarse según factores tales como, por ejemplo, el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también se refiere a cualquier efecto tóxico o perjudicial de 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Tal como se usa en el presente documento los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras a un sujeto se le sospecha, diagnostica o que padece una enfermedad descrita en el presente documento (p. ej., lupus, cáncer o esclerodermia), que reduce la gravedad o los síntomas de la enfermedad, o retrasa o ralentiza la progresión o los síntomas de la enfermedad.

Los términos "sujeto", "paciente", "sujeto que lo necesite" y "paciente que lo necesite" se usan en el presente documento indistintamente y se refieren a un organismo vivo que padece una o más de las enfermedades descritas en el presente documento (p. ej., lupus, cáncer, esclerodermia) que pueden tratarse mediante la administración de una composición descrita en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de organismos incluyen seres humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En realizaciones, el sujeto es un ser humano. Un sujeto humano puede tener edades de entre aproximadamente 1 año y aproximadamente 100 años. En realizaciones, los sujetos en el presente documento pueden caracterizarse por la enfermedad que se les está tratando (p. ej., un "sujeto con lupus", un "sujeto con cáncer" o un "sujeto con esclerodermia").

Tal como se usa en el presente documento, el término "concentración plasmática en estado estacionario" es la concentración alcanzada después de un período de administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, o una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. Una vez que se alcanza el estado estacionario, puede haber pequeños picos y depresiones en la curva en función del tiempo de la concentración plasmática del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más de sus síntomas. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o el trastorno especificados, que

5

inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otra manera, los términos "controlar", "que controla" y "control" abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o el trastorno especificados en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o el trastorno, o el alargamiento del tiempo en que un paciente que ha padecido la enfermedad o el trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo o

10

duración de la enfermedad o el trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, y a no ser que se especifique de otra manera, el término "aproximadamente" abarca, cuando se usa en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de componentes de una composición o una forma farmacéutica, significa dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por un experto en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. Específicamente, el término "aproximadamente" contempla que se abarca una

15

dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30 %, 25%, 20%, 15%, 10%, o 5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otra manera, el término "estable", cuando se usa en relación con una formulación o una forma farmacéutica, significa que el principio activo de la formulación o forma farmacéutica permanece solubilizado durante un período de tiempo especificado y no se degrada o se agrega o se modifica de otra manera significativamente (p. ej., según se determina, por ejemplo, por HPLC). En algunas realizaciones, aproximadamente el 70 por ciento o más, aproximadamente el 80 por ciento o más o aproximadamente el 90 por ciento o más del compuesto permanece solubilizado después del período especificado. La estabilidad también puede referirse a la compatibilidad de excipientes farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento. Por consiguiente, una forma farmacéutica puede considerarse estable cuando los excipientes farmacéuticamente aceptables combinados y el(los) agente(s) activo(s) descritos en el presente documento no degradan o modifican de otra manera (p. ej., reaccionan con) la eficacia o el valor terapéutico de un agente activo descrito en el presente documento.

20

25

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

30

35

40

45

5.2. Composiciones y formas farmacéuticas

En el presente documento se proporcionan formas farmacéuticas adecuadas para la administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto (p. ej., un ser humano). En el presente documento se proporciona una forma farmacéutica oral en forma de cápsula que incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5% porcentaje en peso del peso total de la forma farmacéutica, un aglutinante o carga en una cantidad de aproximadamente el 90 al 98 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica, donde el aglutinante o carga es tal como se proporciona en el presente documento.

50

55

En una realización, las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento comprenden la sal de HCl del Compuesto A.

La formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser dosificaciones unitarias únicas adecuadas para la administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo a un ser humano. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento son estables (p. ej., los compuestos descritos en el presente documento conservan su actividad en el tratamiento de una indicación después de un período de tiempo descrito en el presente documento). Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad igual a o mayor de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,08 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15 o 20 mg. Las formas farmacéuticas incluyen además un excipiente farmacéuticamente aceptable donde el excipiente farmacéuticamente aceptable incluye uno o más de una carga o aglutinante, un disgregante, y un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad de principio activo es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,08 hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg, o desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 0,5 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 1 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 2 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 3 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 3,5 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 4 mg. La cantidad del principio activo puede ser de aproximadamente 5 mg.

Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen composiciones y formulaciones farmacéuticas que pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas, tales como cápsulas (p. ej., cápsulas de gel), comprimidos oblongos, comprimidos, grageas, pastillas, dispersiones y supositorios que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un principio activo, tal como el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. El principio activo puede estar como polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Las formas farmacéuticas preferidas pueden incluir comprimidos, comprimidos oblongos y cápsulas. La forma farmacéutica oral proporcionada en el presente documento se encuentra en forma de cápsula.

Los comprimidos, comprimidos oblongos y cápsulas descritos en el presente documento pueden contener de desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg de la composición farmacéutica (p. ej., principio activo y excipiente(s)). Las cápsulas pueden ser de cualquier tamaño. Los ejemplos de tamaños convencionales incluyen n.º 000, n.º 00, n.º 0, n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, y n.º 5. Véase, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18ª ed., 1990). En algunas realizaciones, las cápsulas proporcionadas en el presente documento son de tamaño n.º 1 o más grande, tamaño n.º 2 o más grande, tamaño n.º 3 o más grande, o tamaño n.º 4 o más grande. En una realización, las cápsulas proporcionadas en el presente documento pueden contener de desde aproximadamente 100 hasta 200 mg de composición farmacéutica. En otra realización, las cápsulas proporcionadas en el presente documento pueden contener aproximadamente 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg de composición farmacéutica. En determinados aspectos, la cantidad de composición farmacéutica es una cantidad establecida en la Tabla 8.

Otro aspecto es una composición farmacéutica y una forma farmacéutica anhidras. Tales formas anhidras pueden reducir o eliminar la degradación de principios activos en la composición que resulta de la exposición al calor o al agua. Por ejemplo, la adición de agua (p. ej., el 5 por ciento) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular la vida útil, p. ej., el almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, p. ej., Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. El efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia ya que la hidratación y/o la humedad se observan comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, envío y uso de formulaciones. Sin estar limitado por una teoría particular, se encontró que el Compuesto A o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo pueden degradarse fácilmente mediante hidrólisis y, por tanto, todos los componentes de las formas farmacéuticas deberían ser anhidros o tener un contenido de agua muy bajo.

Las formas farmacéuticas anhidras descritas en el presente documento pueden prepararse y almacenarse de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se envasan formas farmacéuticas anhidras utilizando materiales conocidos para impedir la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados, incluyendo los descritos en el presente documento. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos o similares, recipientes para dosis unitarias, envases de blíster y envases de tiras.

En este sentido, también se proporciona en el presente documento un método para preparar una forma farmacéutica (p. ej., una formulación farmacéutica sólida) que incluye un principio activo mediante la mezcla del principio activo (p.

ej., el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo) y un excipiente farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento en condiciones anhidras o de baja hidratación/humedad (p. ej., , menos de aproximadamente el 5% de agua), en donde los componentes están sustancialmente libres de agua. El método puede incluir además envasar la forma farmacéutica sólida anhidra o no higroscópica en condiciones de baja hidratación (p. ej., , menos de aproximadamente el 5% de agua). Usando tales condiciones, se reduce el riesgo de contacto con agua y puede evitarse o reducirse sustancialmente la degradación del principio activo.

En algunas realizaciones, debido a que puede ser típico obtener el Compuesto A, un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo con una pureza de menos del 100%, las formulaciones y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden definirse como composiciones, formulaciones o formas farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporcione la potencia de una cantidad específica de Compuesto A 100% puro.

Un aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye el Compuesto A, un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 0,5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye el Compuesto A, un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 1 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Aun otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 200 mg e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 2 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Todavía otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 120 mg e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 3 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 140 mg e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 3,5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 160 mg e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 4 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Todavía otro aspecto es una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 200 mg e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo en una cantidad que proporciona 5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable tal como se proporciona en el presente documento.

Según la invención, el portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En otra realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En una realización adicional, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización adicional, la celulosa microcristalina es una mezcla de celulosa microcristalina silicificada y celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización.

En una realización, la forma farmacéutica oral es una forma farmacéutica oral tal como se establece en la Tabla 8.

Según la descripción en el presente documento, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 por ciento en peso o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. Por ejemplo el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. Por ejemplo el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. Por ejemplo, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 1 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

Por ejemplo, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. También según se describe en el presente documento, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 3 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

Según se describe en el presente documento, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 o 0,1 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 1, 2, 3, 4 o 5 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

En una realización, el principio activo y el aglutinante o carga se mezclan directamente tal como se describe en el presente documento en otra parte. El portador o excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir almidón, celulosa, manitol o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En otra realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada. En una realización adicional, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización adicional, la celulosa microcristalina es una mezcla de celulosa microcristalina silicificada y celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. Por tanto, en realizaciones, el aglutinante o carga es almidón (p. ej., almidón pregelatinizado), celulosa (p. ej., celulosa microcristalina) o manitol (p. ej., manitol secado por pulverización) y no es lactosa. El aglutinante o carga puede ser almidón (p. ej., almidón pregelatinizado). El aglutinante o carga puede ser una combinación de almidón (p. ej., almidón pregelatinizado) y manitol. El aglutinante o carga puede ser celulosa (p. ej., celulosa microcristalina). El aglutinante o carga puede ser una combinación de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina) y manitol (p. ej., manitol secado por pulverización). El aglutinante o carga no es lactosa.

El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99,9, del 91 a aproximadamente el 99,9, del 92 a aproximadamente el 99,9, del 93 a aproximadamente el 99,9, del 94 a aproximadamente el 99,9, del 95 a aproximadamente el 99,9, del 96 a aproximadamente el 99,9, del 97 a aproximadamente el 99,9, o del 98 a aproximadamente el 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99 por ciento en peso del peso total de la forma

farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 92 a aproximadamente el 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 93 a aproximadamente el 97 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 96 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 95 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 91 a aproximadamente el 93 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El aglutinante o carga puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, o 99,9 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, el aglutinante o carga está presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 90, 91, 92 o 93 por ciento en peso del peso total en la forma farmacéutica.

En realizaciones, las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen celulosa y manitol como aglutinante o carga presentes en cantidades tal como se describe en el presente documento. La celulosa puede ser celulosa microcristalina (p. ej., celulosa microcristalina silicificada o tipo PH-102). En tales realizaciones, la celulosa puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 45 al 75 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. La celulosa puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 o 75 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, la celulosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 50-56 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, la celulosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 65-75 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En tales realizaciones, el manitol puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 20 al 45 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente el 25 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente el 41 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

Cuando la forma farmacéutica incluye celulosa y manitol, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 90 al 98 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinados casos, cuando la forma farmacéutica incluye celulosa y manitol, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 90 al 94 (p. ej., el 90, 91, 92, 93, 94) por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En tales realizaciones, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 93 al 98 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 100 mg y proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 90 al 95 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 100 mg y proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En determinadas realizaciones, la celulosa y el manitol están presentes en las cantidades indicadas en la Tabla 2 o en la Tabla 8.

La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 69 mg (p. ej., 69,73 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 24 mg (p. ej., 24,75 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 73 mg (p. ej., 73,37 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 24 mg (p. ej., 24,75 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 55 mg (p. ej., 55,7 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 41 mg (p. ej., 41,42 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 51 mg (p. ej., 51,7 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 41 mg (p. ej., 41,42 mg).

La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 52 mg (p. ej., 52,267 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 41 mg (p. ej., 41,42 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 103 mg (p. ej., 103,406 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 82 mg (p. ej., 82,84 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 60 mg (p. ej., 60,019 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 49 mg (p. ej., 49,70 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 70 mg (p. ej., 70,022 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 57 mg (p. ej., 57,983 mg).

La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 80 mg (p. ej., 80,025 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 66 mg (p. ej., 66,267 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 100 mg (p. ej., 100,031 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 82 mg (p. ej., 82,834 mg).

Quando la forma farmacéutica incluye celulosa y manitol, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 91 al 97 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En tales realizaciones, la celulosa y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 91 al 97 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 120 mg y proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. La celulosa y el manitol pueden estar presentes en una cantidad total de aproximadamente el 92, 93, 94, 95, 96, 97 o 98 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, la celulosa y el manitol están presentes en las cantidades indicadas en la Tabla 2.

La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 81 mg (p. ej., 81,22 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 29 mg (p. ej., 29,7 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 86 mg (p. ej., 86,02 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 29 mg (p. ej., 29,7 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 64 mg (p. ej., 64,82 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 49 mg (p. ej., 49,7 mg). La cantidad de celulosa en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 60 mg (p. ej., 60,02 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 49 mg (p. ej., 49,7 mg).

En realizaciones, las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen almidón (p. ej., almidón pregelatinizado), y manitol como aglutinante o carga presente en cantidades tal como se describe en el presente documento. En tales realizaciones, la celulosa puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 45 al 70 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El almidón puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 50 al 52 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El almidón puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 66 al 69 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En tales realizaciones, el manitol puede estar presente en la forma farmacéutica en una cantidad de aproximadamente el 20 al 45 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente el 25 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En determinadas realizaciones, el manitol está presente en una cantidad de aproximadamente el 41 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica.

Quando la forma farmacéutica incluye almidón y manitol, el almidón y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 90 al 94 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El almidón y el manitol pueden estar presentes en una cantidad total de aproximadamente el 90, 91, 92 o 93 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En realizaciones, la forma farmacéutica incluye almidón y manitol presentes en una cantidad total de aproximadamente el 93 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 100 mg y proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En determinadas realizaciones, el almidón y el manitol están presentes en las cantidades indicadas en la Tabla 2.

La cantidad de almidón en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 68 mg (p. ej., 68,37 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 24 mg (p. ej., 24,75 mg). La cantidad de almidón en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 51 mg (p. ej., 51,7 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 41 mg (p. ej., 41,42 mg).

Quando la forma farmacéutica descrita en el presente documento incluye almidón y manitol, el almidón y el manitol pueden estar presentes en la forma farmacéutica en una cantidad total de aproximadamente el 91 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. En realizaciones, la forma farmacéutica descrita en el presente documento incluye almidón y manitol presentes en una cantidad total de aproximadamente el 91 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 120 mg y proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo. En determinadas realizaciones, el almidón y el manitol están presentes en una forma farmacéutica tal como se describe en el presente documento en las cantidades indicadas en la Tabla 2.

La cantidad de almidón en la forma farmacéutica descrita en el presente documento puede ser de aproximadamente 80 mg (p. ej., 80,02 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 29 mg (p. ej., 29,7 mg). La cantidad de almidón en la forma farmacéutica puede ser de aproximadamente 60 mg (p. ej., 60,02 mg) y la cantidad de manitol puede ser de aproximadamente 49 mg (p. ej., 49,7 mg). En determinadas realizaciones, el almidón y el manitol están presentes en las cantidades indicadas en la Tabla 2.

El lubricante de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0 (p. ej., ausente) al 2 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. El lubricante de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0 al 1 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica

descrita en el presente documento. El lubricante de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 al 2 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. El lubricante de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5 al 1 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. Según la invención, el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,75 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. En realizaciones, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0,75 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento y la forma farmacéutica pesa aproximadamente 100 o 120 mg. En realizaciones, cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 100 mg el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg. En realizaciones, cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 120 mg el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,9 mg. En realizaciones, cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 140 mg el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 1,05 mg. En realizaciones, cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 160 mg el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 1,6 mg. En realizaciones, cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 200 mg el lubricante está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg.

Los lubricantes útiles para las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen los descritos en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J. y Quinn M.E., 6ª Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). El lubricante en la forma farmacéutica proporcionada en el presente documento es ácido esteárico y, además, puede ser behenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, ácido mirístico, ácido palmítico, poloxámero, PEG, estearato de PEG, benzoato (p. ej., benzoato de sodio o de potasio) o talco. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen estearatos metálicos. Por tanto, en las realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen estearato de magnesio. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen talco. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, determinados lubricantes reaccionan con la sal de HCl del Compuesto A, desestabilizando así el compuesto. En realizaciones preferidas, el ácido esteárico es el lubricante de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir además un disgregante. Los lubricantes útiles en el presente documento incluyen los descritos en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe R.C., Shesky P.J. y Quinn M.E., 6ª Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). El disgregante puede ser un disgregante conocido por los expertos en la técnica que incluye, por ejemplo, crospovidona de tipo A o dióxido de silicio coloidal, o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen croscarmelosa de sodio. Sin estar ligado a ninguna teoría en particular, algunos disgregantes reaccionan con la sal de HCl del Compuesto A, desestabilizando así el compuesto. En realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen estearato de magnesio y croscarmelosa de sodio porque, sin estar ligado a ninguna teoría en particular, estos agentes reaccionan con y desestabilizan el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en la forma farmacéutica.

Cuando las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen un disgregante, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 5 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica. El disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 al 4 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. En realizaciones, el disgregante está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. En realizaciones, el disgregante está presente en una cantidad de aproximadamente el 4 por ciento en peso del peso total de la forma farmacéutica descrita en el presente documento. Cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 100 mg tal como se describe en el presente documento, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1 mg o de aproximadamente 4 mg. Cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 120 mg tal como se describe en el presente documento, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 mg o de aproximadamente 4,8 mg. Cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 140 mg tal como se describe en el presente documento, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 mg o de aproximadamente 5,6 mg. Cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 160 mg tal como se describe en el presente documento, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 mg o de aproximadamente 6,4 mg. Cuando la forma farmacéutica descrita en el presente documento pesa aproximadamente 200 mg tal como se describe en el presente documento, el disgregante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1,2 mg o de aproximadamente 8,0 mg.

Cuando las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen dos o más disgregantes tal como se describe en el presente documento en combinación, el porcentaje en peso total de la combinación puede ser de aproximadamente el 5% del peso total de la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en: dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, crospovidona, manitol, almidón pregelatinizado, ácido esteárico, gelatina, goma arábiga, ácido algínico, aceite de ricino, hidrogenado, acetato de celulosa, polvo de celulosa, quitosano, ácido cítrico, copovidona, almidón de maíz, ciclodextrinas, dextratos, dextrina, dextrosa, eritritol, etilcelulosa, fructosa, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, goma guar, sílice coloidal hidrófoba, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (p. ej., de baja sustitución), almidón de hidroxipropilo, hipromelosa, succinato acetato de hipromelosa, isomalt, lactitol, ácido láurico, leucina, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, ácido mirístico, octildodecanol, ácido palmítico, poloxámero, polidextrosa, óxido de polietileno, poli(alcohol vinílico), povidona, sorbitol, celulosa microcristalina silicificada, almidón, sacarosa, azúcar, trehalosa, aceite vegetal, hidrogenado, y xilitol. En determinadas realizaciones, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en: dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, crospovidona, manitol, almidón pregelatinizado, ácido esteárico y gelatina.

La forma farmacéutica puede ser una forma farmacéutica tal como se establece en la Tabla 2. Por lo tanto, en realizaciones, la forma farmacéutica es una forma representada por las denominaciones en la Tabla 2 (p. ej., F1, F2, F3, F4, F5, F6 o F7). La forma farmacéutica puede ser F1. La forma farmacéutica puede ser F2. La forma farmacéutica puede ser F3. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica es F4. En determinadas realizaciones, la forma farmacéutica es F5. La forma farmacéutica puede ser F6. La forma farmacéutica puede ser F7. La forma farmacéutica puede ser una forma farmacéutica tal como se establece en la Tabla 8.

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 0,5, 1, 2, 3, 3,5, 4 o 5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. El lubricante y el excipiente farmacéuticamente aceptable pueden estar presentes en una cantidad tal como se describe en el presente documento (p. ej., celulosa, manitol, sílice coloidal).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 0,5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol seco por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En otro aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 52,26 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 52,26 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

Según la invención, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 52,26 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio y croscarmelosa tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio y

croscarmelosa tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 52,26 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 1 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En otro aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 55,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. También descrito en el presente documento está una forma farmacéutica que no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 55,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de estearato de magnesio en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 51,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 51,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En las realizaciones, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En otra realización, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 51,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de Compuesto A, aproximadamente 51,7 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 41,42 mg de manitol, aproximadamente 4 mg de crospovidona, aproximadamente 1 mg de dióxido

de silicio coloidal, y aproximadamente 750 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 100 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 200 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 2 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En un aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de Compuesto A, aproximadamente 103,4 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,84 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 200 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de Compuesto A, aproximadamente 103,4 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,84 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 200 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En las realizaciones, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otra realización, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de Compuesto A, aproximadamente 103,4 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,84 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 200 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otra realización, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de Compuesto A, aproximadamente 103,4 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,84 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 200 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 120 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona 3 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En un aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, aproximadamente 60,01 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 49,7 mg de manitol, aproximadamente 4,8 mg de crospovidona, aproximadamente 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 900 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 120 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A, aproximadamente 60,01 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 49,7 mg de manitol, aproximadamente 4,8 mg de crospovidona, aproximadamente 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 900 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 120 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En las realizaciones, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A, aproximadamente 60,01 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 49,7 mg de manitol, aproximadamente 4,8 mg de crospovidona, aproximadamente 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 900 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 120 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de Compuesto A, aproximadamente 60,01 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 49,7 mg de manitol, aproximadamente 4,8 mg de crospovidona, aproximadamente 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 900 µg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 120 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 140 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona aproximadamente 3,5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En un aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3,5 mg de Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, aproximadamente 70,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 57,98 mg de manitol, aproximadamente 5,6 mg de crospovidona, aproximadamente 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,05 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 140 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 70,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 57,98 mg de manitol, aproximadamente 5,6 mg de crospovidona, aproximadamente 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,05 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 140 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En las realizaciones, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 70,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 57,98 mg de manitol, aproximadamente 5,6 mg de crospovidona, aproximadamente 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,05 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 140 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3,5 mg de Compuesto A, aproximadamente 70,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 57,98 mg de manitol, aproximadamente 5,6 mg de crospovidona, aproximadamente 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,05 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 140 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 160 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En un aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, aproximadamente 80,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 66,26 mg de manitol, aproximadamente 6,4 mg de crospovidona, aproximadamente 1,6 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,2 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg el Compuesto A, aproximadamente 80,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 66,26 mg de manitol, aproximadamente 6,4 mg de crospovidona, aproximadamente 1,6 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,2 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg el Compuesto A, aproximadamente 80,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 66,26 mg de manitol, aproximadamente 6,4 mg de crospovidona, aproximadamente 1,6 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,2 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg el Compuesto A, aproximadamente 80,02 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 66,26 mg de manitol, aproximadamente 6,4 mg de crospovidona, aproximadamente 1,6 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,2 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En un aspecto está una forma farmacéutica oral que pesa aproximadamente 100 mg e incluye: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de Compuesto A y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable que incluye un lubricante tal como se proporciona en el presente documento. En una realización, el portador o excipiente comprende además almidón, celulosa, manitol, o una mezcla de los mismos. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina. En una realización, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad. En una realización, el manitol es manitol secado por pulverización. En una realización, la forma farmacéutica comprende la sal de HCl del Compuesto A.

En un aspecto, la forma farmacéutica incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo

farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, aproximadamente 100,03 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,83 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento. En otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg el Compuesto A, aproximadamente 100,03 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,83 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En las realizaciones, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg el Compuesto A, aproximadamente 100,03 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,83 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento. En aún otro aspecto, la forma farmacéutica no incluye croscarmelosa de sodio ni estearato de magnesio tal como se describe en el presente documento e incluye el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg el Compuesto A, aproximadamente 100,03 mg de celulosa microcristalina (Tipo PH-102), aproximadamente 82,83 mg de manitol, aproximadamente 8 mg de crospovidona, aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio coloidal, y aproximadamente 1,5 mg de ácido esteárico en una forma farmacéutica de 160 mg de peso total (p. ej., una cápsula).

Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 2 años. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 1 año. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables desde aproximadamente 30 días hasta aproximadamente 2 años. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables desde aproximadamente 30 días hasta aproximadamente 1 año. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables durante más de 1 día hasta más de aproximadamente 2 años. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables durante más de 1 día hasta más de aproximadamente 1 año. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser estables durante más de 10, 15, 20, 30, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 o 360 días. En una realización, la forma farmacéutica es estable durante al menos 90 días.

También se proporcionan en el presente documento formas farmacéuticas descritas en el presente documento que se administran conjuntamente con uno o más segundos principios activos. En una realización, la forma farmacéutica descrita en el presente documento incluye además el segundo agente activo (p. ej., una única dosificación unitaria formulada para contener tanto el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo como un segundo agente activo descrito en el presente documento). En otra realización, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento se administran conjuntamente de manera simultánea (tal como se describe en el presente documento) o secuencialmente (tal como se describe en el presente documento) con una dosificación formulada por separado de un segundo agente activo descrito en el presente documento (p. ej., una única dosificación unitaria descrita en el presente documento y una segunda dosificación por separado de un segundo agente activo descrito en el presente documento). Los uno o más segundos principios activos administrados conjuntamente pueden funcionar sinérgicamente con el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos.

Los segundos agentes activos a modo de ejemplo útiles en el tratamiento del cáncer en combinación con la forma farmacéutica descrita en el presente documento varían dependiendo de la indicación específica que va a tratarse, prevenirse o controlarse. Un segundo agente activo puede ser un agente anticanceroso. "Agente anticanceroso" se refiere a una composición (p. ej., compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades

antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas realizaciones, el agente anticanceroso es un agente quimioterapéutico. Un agente anticanceroso puede ser un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de EE.UU., para el tratamiento del cáncer.

5.3 Procedimiento para elaborar formas farmacéuticas

- 5 Las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el excipiente farmacéuticamente aceptable, que constituye uno o más componentes necesarios (tales como aglutinante o carga, disgregantes, o lubricantes). En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (p. ej., mezcla directa) el principio activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada (p. ej., compactación tal como compactación con rodillos). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

- 15 Una forma farmacéutica proporcionada en el presente documento puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como anteriormente o un agente dispersante o tensioactivo. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede realizarse usando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio o gelatina.

- 20 En algunas realizaciones, los principios activos y excipientes se mezclan directamente y se cargan en una cápsula. Una forma farmacéutica de mezcla directa puede ser más ventajosa que una forma farmacéutica compactada (p. ej., compactada con rodillos) en determinados casos, ya que la mezcla directa puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden ser provocados por las partículas en suspensión de componentes durante la fabricación utilizando un proceso de compactación.

- 25 Las formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en determinados casos porque requieren sólo una etapa de mezcla, la del activo y los excipientes, antes de procesarse en la forma farmacéutica final, p. ej., cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas o polvo en suspensión al mínimo, mientras que los procesos de compactación con rodillos pueden ser propensos a producir polvo. En el proceso de compactación con rodillos, el material compactado a menudo se muele en partículas más pequeñas para su posterior procesamiento. La operación de molienda puede producir cantidades significativas de partículas en suspensión, ya que el propósito de esta etapa en la fabricación es reducir el tamaño de partícula de los materiales. A continuación, el material molido se mezcla con otros componentes antes de fabricar la forma farmacéutica final.

- 35 Para determinados principios activos, en particular para un compuesto con baja solubilidad, el tamaño de partícula del principio activo se reduce a un polvo fino con el fin de ayudar a aumentar la tasa de solubilización del principio activo. El aumento de la tasa de solubilización es a menudo necesario para que el principio activo se absorba eficazmente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para que los polvos finos se mezclen directamente y se carguen en cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferiblemente determinadas características que hagan que los componentes sean adecuados para el proceso de mezcla directa. Los ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una realización, por lo tanto, en el presente documento se proporciona el uso de, y composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características que hacen que la mezcla resultante sea adecuada para el proceso de mezcla directa, p. ej., buenas características de flujo.

- 40 Cribado. El procedimiento para elaborar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferiblemente el cribado del principio activo y el(los) excipiente(s). En una realización, el principio activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros. En una realización, el principio activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros. En una realización, el principio activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 300 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros. Dependiendo del/de los excipiente(s) utilizado(s), las aberturas del tamiz varían. Por ejemplo, se hacen pasar disgregantes y aglutinantes a través de aberturas de aproximadamente 430 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros, desde aproximadamente 600 micrómetros hasta aproximadamente 720 micrómetros, o aproximadamente 710 micrómetros.
- 50 Normalmente se hacen pasar lubricantes a través de aberturas más pequeñas, p. ej., un tamiz de aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. En una realización, el lubricante se hace pasar a través de una abertura de tamiz de aproximadamente 210 micrómetros.

- 55 Premezcla. Una vez se criban los componentes, el excipiente y el principio activo se mezclan en un mezclador de difusión. En una realización, el tiempo de mezclado es de desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 50 minutos, desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 45 minutos, desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 40 minutos, o desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 25 minutos. En otra realización, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 15 minutos.

Cuando se usa más de un excipiente, los excipientes pueden mezclarse en una mezcladora de tambor durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, o durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, antes de mezclarlos con el principio activo.

5 Compactación con rodillos. En una realización, la premezcla puede hacerse pasar opcionalmente a través de un compactador de rodillos con un molino de martillos acoplado en la descarga del compactador.

Mezcla final. Cuando se usa un lubricante, p. ej., ácido esteárico, el lubricante se mezcla con la premezcla al final del procedimiento para completar la composición farmacéutica. Este mezclado adicional es de desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 10 minutos, o desde aproximadamente 3 minutos hasta aproximadamente 5 minutos.

10 Encapsulación. A continuación, la mezcla de formulación se encapsula en la cubierta de cápsula del tamaño deseado utilizando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa de comprimidos giratoria.

5.4 Kits

15 También se describen paquetes o kits farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento. Los kits a modo de ejemplo incluyen un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, aviso que refleja la aprobación de la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración a seres humanos. Los kits del presente documento pueden ser útiles para mantener la naturaleza anhidra de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

5.5 Formas farmacéuticas para su uso en métodos de tratamiento

20 En el presente documento se proporcionan formas farmacéuticas orales para su uso en métodos de tratamiento, prevención o control del cáncer mediante la administración a un sujeto de una forma farmacéutica descrita en el presente documento. Un aspecto es el tratamiento del cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite tratando o previniendo así el cáncer en un paciente.

25 También se proporciona en el presente documento una forma farmacéutica oral para su uso en un método de control del cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento para un paciente que lo necesite, controlando así el cáncer.

30 En el presente documento se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento o control de linfoma. Un aspecto es un método de tratamiento o control de linfoma (p. ej., linfoma no Hodgkin) mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. Así, en el presente documento también se proporciona la forma farmacéutica proporcionada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento o control de linfoma no Hodgkin mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos para tratar o controlar el linfoma no Hodgkin (LNH), que incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de células B grandes (LBDCG), usando factores de pronóstico y mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite, tratando o controlando así el linfoma no Hodgkin.

35 También se proporcionan en el presente documento las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de pacientes que han sido tratados previamente por cáncer pero que no responden a las terapias convencionales. Un aspecto es las formas farmacéuticas orales proporcionadas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de un paciente que no responde tratado previamente para el cáncer mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. Los métodos descritos en el presente documento también incluyen el tratamiento de los pacientes, independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en determinados grupos de edad. Los métodos descritos en el presente documento incluyen además el tratamiento de pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión. Debido a que los pacientes con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados

clínicos variables, el tratamiento proporcionado a un paciente puede variar, dependiendo de su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente sin experimentación indebida los agentes secundarios específicos, los tipos de cirugía y los tipos de terapia convencional no basada en fármacos que pueden utilizarse de manera eficaz para tratar a un paciente individual con cáncer.

5 En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor transmitido por vía hematológica. En determinadas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematológica es metastásico. En determinadas realizaciones, el tumor transmitido por vía hematológica es resistente a los fármacos. En determinadas realizaciones, el cáncer es mieloma o linfoma. El cáncer puede ser linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple.

10 En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En determinadas realizaciones, el tumor sólido es metastásico. En determinadas realizaciones, el tumor sólido es resistente a los fármacos. En determinadas realizaciones, el tumor sólido es carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de ovario o glioblastoma. El tumor sólido puede ser carcinoma hepatocelular. El tumor sólido puede ser cáncer de próstata. El tumor sólido puede ser cáncer de ovario. El tumor sólido puede ser glioblastoma. Por tanto, tal como se describe en el presente documento, también se incluyen métodos dirigidos a tratar los cánceres mencionados anteriormente de forma independiente o en combinación.

15 En el presente documento se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento, prevención o control del cáncer en pacientes con función renal deteriorada mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento para un paciente que lo necesite, tratando, previniendo o controlando así el cáncer en el paciente.

20 En el presente documento se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento, prevención y control de mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal deteriorada o un síntoma de la misma mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Compuesto A, un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite, tratando, previniendo o controlando así el mieloma múltiple recidivante/refractario en el paciente.

25 Por tanto, en el presente documento se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de prevención de mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal deteriorada o un síntoma de la misma mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. En el presente documento también se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal deteriorada mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. En el presente documento se proporcionan las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de control de mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal deteriorada o un síntoma de la misma mediante la administración de una cantidad eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite.

30 Las cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen de desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 1.000 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 500 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 250 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,02 hasta aproximadamente 25 mg al día, o desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg al día. En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en una forma farmacéutica descrita en el presente documento de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 mg al día. En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato

o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra en una forma farmacéutica descrita en el presente documento de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg al día.

- Las cantidades terapéuticas o profilácticas eficaces de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, o aproximadamente 150 mg al día. En una realización, la cantidad terapéutica o profiláctica eficaz de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluye aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 5 mg al día.
- Las cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen de desde aproximadamente 0,005 hasta aproximadamente 1.000 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 500 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 250 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg al día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg al día, desde aproximadamente 0,02 hasta aproximadamente 25 mg al día o desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg cada dos días. En una realización, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una forma farmacéutica descrita en el presente documento de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 mg cada dos días. En una realización, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una forma farmacéutica descrita en el presente documento de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 5 mg al día.
- Las cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, o aproximadamente 150 mg al día. En una realización, la cantidad terapéutica o profiláctica eficaz de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en los métodos descritos en el presente documento, incluye aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3 o aproximadamente 5 mg al día.
- Un intervalo de dosis diaria recomendada (p. ej., cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz) de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, para las condiciones descritas en el presente documento puede encontrarse dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 50 mg al día. El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, puede proporcionarse preferiblemente como dosis única, o en dosis divididas a lo largo de un día. En algunas realizaciones, la dosis oscila entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg al día. En otras realizaciones, la dosis oscila entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 mg al día. Las dosis específicas por día incluyen 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg al día. Las dosis específicas por día pueden incluir 1 mg, 2 mg, 3 mg o 5 mg al día. Las dosis específicas por cada dos días incluyen 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 mg. Las dosis específicas por cada dos días pueden incluir 1 mg, 2 mg, 3 mg o 5 mg al día.
- Una dosificación inicial recomendada de los compuestos descritos en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento puede ser de 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg al día. En otra realización, la dosificación inicial recomendada de los compuestos descritos en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento puede ser de 0,5, 1, 2, 3, 4 o 5 mg al día. En algunos pacientes, la dosis puede aumentarse hasta 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en

una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 25 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG). En una realización particular, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 10 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG). El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 1 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG). El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 3 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG). El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede administrarse en una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 2 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG). El compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse en una forma farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad de aproximadamente 5 mg/día a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG).

La cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de compuestos descritos en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento puede ser de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 25 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 9 mg/kg/día, desde 0,01 hasta aproximadamente 8 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 7 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 6 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 5 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 4 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 3 mg/kg/día, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 2 mg/kg/día, o desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1 mg/kg/día.

La dosis administrada también puede expresarse en unidades diferentes a mg/kg/día. Por ejemplo, pueden expresarse dosis para administración parenteral como mg/m²/día. Un experto en la técnica sabría fácilmente cómo convertir dosis de mg/kg/día a mg/m²/día para proporcionar la altura o el peso de un sujeto o ambos (véase www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un ser humano de 65 kg es aproximadamente igual a 38 mg/m²/día.

La cantidad de un compuesto administrado descrita en el presente documento puede describirse en términos de su suficiencia para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario. En tales realizaciones, la concentración plasmática de un compuesto descrito en el presente documento en estado estacionario oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 µM, entre aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 µM, entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 100 µM, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 25 µM, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 20 µM, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 µM, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 µM, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 µM.

En otras realizaciones, la cantidad de un compuesto administrado descrita en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento es suficiente para proporcionar una concentración plasmática del compuesto en estado estacionario, que oscila entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 nM, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 nM, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 nM, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 50 nM o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100 nM.

En determinadas realizaciones, la cantidad de un compuesto administrado descrita en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento es suficiente para proporcionar una concentración plasmática máxima (concentración pico) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 µM, entre aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 µM, entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 100 µM, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 25 µM, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 20 µM, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 µM, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 µM, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 µM.

En determinadas realizaciones, la cantidad de un compuesto administrado descrita en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento es suficiente para proporcionar una concentración plasmática mínima (concentración valle) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 500 µM, entre aproximadamente 0,002 y aproximadamente 200 µM, entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 100 µM, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 µM, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 µM, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente

20 µM, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 20 µM, entre aproximadamente 0,02 y aproximadamente 20 µM, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 µM.

En determinadas realizaciones, la cantidad de un compuesto administrado descrita en el presente documento en una forma farmacéutica descrita en el presente documento es suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) del compuesto, que oscila entre aproximadamente 100 y aproximadamente 100.000 ng*h/mL, entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 50.000 ng*h/mL, entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 25.000 ng*h/mL, o entre aproximadamente 5.000 y aproximadamente 10.000 ng*h/mL.

En determinadas realizaciones, el paciente que va a tratarse con uno de los métodos proporcionados en el presente documento no ha sido tratado con terapia anticancerosa antes de la administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, el paciente que va a tratarse con uno de los métodos proporcionados en el presente documento ha sido tratado con terapia contra el cáncer antes de la administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento. En determinadas realizaciones, el paciente que va a tratarse con uno de los métodos proporcionados en el presente documento ha desarrollado resistencia a los fármacos con respecto a una terapia contra el cáncer utilizada previamente.

Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y del estado del sujeto, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, puede administrarse por vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, IVC, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (p. ej., transdérmica o local). El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede formularse, solo o en conjunto, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. Tal como también se describe en el presente documento, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía parenteral en una forma farmacéutica descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite. Tal como también se describe en el presente documento, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía intravenosa a un paciente que lo necesite.

El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, puede suministrarse como una dosis única tal como, p. ej., una inyección en bolo única tal como por ejemplo mediante comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo, tal como, p. ej., infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. El compuesto puede administrarse de forma repetida, si fuera necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente la regresión o estabilización de la enfermedad, o hasta que el paciente experimente progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la estabilización de la enfermedad para tumores sólidos generalmente significa que el diámetro perpendicular de las lesiones medibles no ha aumentado el 25% o más desde la última medida. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000). La estabilización de la enfermedad o la ausencia de la misma se determina mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas del paciente, la exploración física, la visualización del tumor que se ha representado mediante imágenes utilizando escáner de rayos X, TAC, PET o RMI, y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, puede administrarse una vez al día (QD), o dividirse en múltiples dosis diarias tal como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) y cuatro veces al día (QID). Además, la administración puede ser continua (p. ej., diariamente durante días consecutivos o todos los días), intermitente, p. ej., en ciclos (p. ej., incluyendo días, semanas o meses de descanso sin fármaco).

En algunas realizaciones, la frecuencia de administración se encuentra en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. La frecuencia de administración tal como se usa en el presente documento se refiere a la administración de compuestos descritos en el presente documento, en una forma

farmacéutica descrita en el presente documento, a un paciente que lo necesite. En determinadas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día. En otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra dos veces al día. En aún otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra tres veces al día. En todavía otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra cuatro veces al día.

En determinadas realizaciones, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día de desde un día hasta seis meses, desde una semana hasta tres meses, desde una semana hasta cuatro semanas, desde una semana hasta tres semanas, o desde una semana hasta dos semanas. En determinadas realizaciones, el Compuesto A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día durante una semana. En otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día durante dos semanas. En aún otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día durante tres semanas. En todavía otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra una vez al día durante cuatro semanas.

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

Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el Compuesto A se administra diariamente en dosis única o divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. El método en ciclos permite además que se aumente la frecuencia, número y extensión de los ciclos de dosificación. Por lo tanto, en determinadas realizaciones del presente documento se abarca la administración de un compuesto proporcionado en el presente documento durante más ciclos que los típicos cuando se administra solo. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento se administra durante un mayor número de ciclos que el que normalmente provocaría toxicidad limitante de dosis en un paciente al que tampoco se le administra un segundo principio activo.

En otras realizaciones, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante cinco días, seguido de dos días libres en un ciclo de siete días. En una realización, el ciclo de siete días se repite cuatro veces en un ciclo de 28 días. El ciclo de 28 días puede repetirse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más veces.

En otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra una vez al día durante 21 días, seguido de 7 días libres en un ciclo de 28 días. El ciclo puede repetirse una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más veces.

El compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento también puede combinarse o usarse en combinación (p. ej.,

administrarse conjuntamente) con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento o prevención del cáncer descritos en el presente documento.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "en combinación" y administración conjunta se usan de manera intercambiable e incluyen el uso de más de una terapia (p. ej., uno o más agentes profilácticos o terapéuticos). Sin embargo, el uso de los términos no limita el orden en el cual se administran las terapias (p. ej., los agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un paciente con una enfermedad o trastorno tal como se expuso anteriormente. Puede administrarse una primera terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico tal como el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo) antes de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), simultáneamente con, o después de (p. ej., 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de una segunda terapia (p. ej., un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. En el presente documento también se contempla la terapia triple (p. ej., la administración de tres composiciones activas).

La administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más segundos agentes activos a un paciente pueden producirse simultánea o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (p. ej., si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar al torrente sanguíneo) y el cáncer que se está tratando.

La vía de administración del Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede ser independiente de la vía de administración de una segunda terapia. Según la invención, el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía oral. También tal como se describe en el presente documento, el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, se administra por vía intravenosa. Por tanto, según estas realizaciones, el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo se administra por vía oral, y la segunda terapia puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación, vaginal, intraocular, mediante suministro local por un catéter o stent, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal o en una forma farmacéutica de liberación lenta. En una realización, el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo y una segunda terapia se administran mediante el mismo modo de administración, por vía oral. En otra realización, el Compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo se administra mediante un modo de administración, por vía oral, mientras que el segundo agente (un agente anticanceroso) se administra mediante otro modo de administración, p. ej., IV.

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 350 mg o desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, el tipo de enfermedad que se está tratando o controlando, la gravedad y el estadio de la enfermedad y la cantidad de Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento y cualquier agente activo adicional opcional administrado simultáneamente al paciente.

En determinadas realizaciones, se administra GM-CSF, G-CSF, SCF o EPO por vía subcutánea durante aproximadamente cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad que oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 750 mg/m²/día, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 500 mg/m²/día, entre aproximadamente 50 y aproximadamente 250 mg/m²/día, o entre aproximadamente 50 y aproximadamente 200 mg/m²/día. En determinadas realizaciones, puede administrarse GM-CSF en una cantidad de desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 500 mcg/m² por vía intravenosa a lo largo de 2 horas o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 12 mcg/m²/día por vía subcutánea. En determinadas realizaciones, puede administrarse G-CSF por vía subcutánea inicialmente en una cantidad de aproximadamente 1 mcg/kg/día y puede ajustarse dependiendo del aumento del recuento de granulocitos totales. La dosis de mantenimiento de G-CSF puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 300 mcg (en pacientes más pequeños) o 480 mcg por vía

subcutánea. En determinadas realizaciones, puede administrarse EPO por vía subcutánea en una cantidad de 10.000 unidades 3 veces a la semana.

El compuesto A o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse conjuntamente con agentes secundarios descritos en el presente documento para tratar, prevenir, o controlar el cáncer.

En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento se administra por vía oral y diariamente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 150 mg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 25 mg, antes de, durante, o después de la aparición del efecto adverso asociado con la administración de un fármaco anticanceroso a un paciente. En determinadas realizaciones, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento se administra en una cantidad eficaz en combinación con agentes específicos tales como heparina, Aspirina, Coumadin o G-CSF para evitar efectos adversos que están asociados a fármacos anticancerosos tales como, pero no limitados a, neutropenia o trombocitopenia.

En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento se administra en una cantidad eficaz a pacientes con enfermedades y trastornos asociados a o caracterizados por angiogénesis no deseada en combinación con principios activos adicionales, que incluyen, pero no se limitan a, fármacos anticancerosos.

En el presente documento también se proporciona la forma farmacéutica proporcionada en el presente documento para su uso en un método de tratamiento, prevención y/o control del cáncer administrando el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, en combinación con (p. ej., antes de, durante o después de) la terapia convencional que incluye, pero no se limita a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia, u otra terapia no farmacológica usada actualmente para tratar, prevenir o controlar el cáncer. El uso combinado del compuesto que se proporciona en la presente memoria y una terapia convencional puede proporcionar una pauta de tratamiento único que es inesperadamente eficaz en determinados pacientes. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se proporciona simultáneamente con terapia convencional.

Tal como se discute en otra parte del presente documento, se describen en el presente documento métodos para reducir, tratar o prevenir efectos adversos o no deseados asociados con la terapia convencional que incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia mediante la administración del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento y uno o más de otros principios activos pueden administrarse a un paciente antes de, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a terapia convencional.

En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento puede administrarse en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 150 mg, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 mg, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, por vía oral y diariamente sola, o en combinación con un segundo agente activo, antes de, durante o después del uso de terapia convencional.

Como conocen los expertos en la técnica, el tratamiento del cáncer se basa frecuentemente en los estadios y el mecanismo de la enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrolla la transformación leucémica en determinados estadios del cáncer, puede ser necesario el trasplante de células madre de sangre periférica, la preparación de células madre hematopoyéticas o de médula ósea. El uso combinado del compuesto del Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento y la terapia de trasplante proporciona una sinergia única e inesperada. En particular, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, muestra actividad inmunomoduladora que puede proporcionar

efectos aditivos o sinérgicos cuando se proporciona simultáneamente con terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

- 5 El Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, puede actuar en combinación con la terapia de trasplante reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo de trasplante y el riesgo de EICH. Por tanto, en el presente documento se incluyen las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o control del cáncer administrando a un paciente (p. ej., un ser humano)
- 10 el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, antes de, durante o después del trasplante de sangre del cordón umbilical, sangre placentaria, células madre de sangre periférica, preparación de células madre hematopoyéticas a un paciente que lo necesite. Algunos ejemplos de células madre adecuadas para su uso en los métodos proporcionados en el presente documento se describen en la patente estadounidense n.º 7.498.171.
- 15 En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra a pacientes con mieloma múltiple antes de, durante o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas para tratar el mieloma múltiple.
- 20 En otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento se administra a pacientes con mieloma múltiple recidivante después del trasplante de células madre para tratar el mieloma múltiple.
- 25 En aún otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento y prednisona se administran como terapia de mantenimiento a pacientes con mieloma múltiple tras el trasplante de células madre autólogas.
- 30 En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG) antes de, durante o después del trasplante de células progenitoras de sangre periférica autólogas.
- 35 En otra realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra a pacientes con LNH (p. ej., LBDCG) después del trasplante de células madre.
- 40 En una realización, el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una forma farmacéutica descrita en el presente documento, se administra de forma diaria y continua durante tres o cuatro semanas a una dosis de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 150 mg/d seguido de un descanso de una o dos semanas.

Las realizaciones proporcionadas en el presente documento pueden entenderse más completamente haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos pretenden ser ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, pero no son de ninguna manera limitantes.

45 6. Ejemplos

Las formulaciones del Compuesto A tal como se describen en el presente documento se estudiaron con la ausencia de lactosa anhidra y el reemplazo de estearato de magnesio por ácido esteárico, así como la viabilidad de encapsular en la llenadora para cápsulas Bosch GKF 700L.

- 50 Las formulaciones de Compuesto A como cápsulas se fabricaron en concentraciones de 1, 2, 3, 4 y 5 mg. El procedimiento de fabricación incluyó dos campañas independientes de registros de lotes de ingeniería de I+D, que consistieron en seis registros de lotes en la primera campaña y ocho registros de lotes en la segunda campaña. La primera campaña utilizó cargas distintas de lactosa anhidra mientras que la segunda campaña utilizó cargas distintas de lactosa anhidra y lubricantes distintos de estearato de magnesio. Los inventores descubrieron, entre otras cosas, que la presencia de lactosa en formulaciones con el compuesto activo parece provocar degradación e inestabilidad de la forma farmacéutica. Los inventores también descubrieron, entre otras cosas, que la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio también parecen provocar degradación e inestabilidad de la forma farmacéutica. Cada registro
- 55

incluía mezcla en seco y encapsulación tal como se describe en el presente documento. Los protocolos de muestreo también se ejecutaron como parte de cada registro para recopilar datos adicionales en proceso.

La Tabla 1 proporciona un resumen de los lotes fabricados para respaldar la evaluación de las formulaciones junto con los lotes fabricados para la formulación de control B130491.

- 5 La Tabla 2 enumera la fórmula utilizada en los lotes de ingeniería de I+D. En la figura 1 se proporciona un diagrama de flujo del proceso. Las Tablas 6 y 7 enumeran formulaciones de formas farmacéuticas a modo de ejemplo en concentraciones de 1 mg y 3 mg de compuesto, respectivamente. La Tabla 8 enumera formulaciones de formas farmacéuticas a modo de ejemplo para concentraciones de 1, 2, 3, 4 y 5 mg del Compuesto A.

6.1 Mezclado

- 10 El mezclado se realizó en un recipiente de 7,57 L (8 Qt). Mezcladora en V. Todos los excipientes, excepto el estearato de magnesio o el ácido esteárico, se les eliminó los grumos a través de un instrumento Comil 197S equipado con un impulsor redondo (1601) y un tamiz dedicado (2A032R02528). El recipiente del Compuesto A se enjuagó con una porción de Prosolv SMCC 50 sin grumos para las formulaciones F1 y F3, Starch 1500 para las formulaciones F2 y F7, o celulosa microcristalina (Tipo PH-102) para las formulaciones F4, F5 y F6. A continuación, se cargó el enjuague en la mezcladora. Después de la mezcla inicial, el material se descargó y pasó a través del Comil para dispersar adicionalmente los componentes. La Tabla 3 resume los parámetros del proceso de mezcla para cada lote de I+D.

- 20 Se extrajeron muestras de la mezcla final para pruebas de densidad aparente y compactada, flujo (Flodex) y tamaño de partícula. También se extrajeron muestras de uniformidad de mezcla de la mezcla final y solo se sometieron a prueba si era necesario para cada lote. Se sometió a prueba la uniformidad de mezcla de las muestras para el lote RD14064. En la Tabla 4 a continuación se enumeran los resultados.

La Tabla 5 resume las características físicas de la mezcla final y compara los datos con los datos recopilados para la formulación de control B130491. La figura 2A y la figura 2B resume la distribución del tamaño de partícula.

- 25 Los resultados de uniformidad de mezcla para RD14064 sugieren que la mezcla es uniforme tal como lo indica la baja %DER. Los bajos resultados del ensayo no se atribuyen al procesamiento o manipulación, ya que la fabricación de los 14 lotes es la misma, aparte de los cambios con la carga y los lubricantes.

Las diferencias en la distribución de partículas se atribuyen al cambio en las cargas (lactosa, Prosolv SMCC 50, manitol, Starch 1500 y celulosa microcristalina (tipo PH-102)). La formulación de control B130491 contiene la mayor cantidad de finos con lactosa.

Tabla 1 :Resumen de lotes

Lote n.º	Título	Tamaño de lote
B130491	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Equivalente a 1,127 mg de sal de HCl), 3,686 kg	3,686 kg (36.860 Cápsulas)
B130458	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Equivalente a 3,38 mg de sal de HCl), 3,686 kg	3,686 kg (30.716 Cápsulas)
RD14022	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-1), 1,788 kg *	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14023	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-2), 1,788 kg *	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14024	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-3), 1,788 kg *	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14025	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-1), 1,788 kg *	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
RD14026	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-2), 1,788 kg *	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
RD14027	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-3), 1,788 kg *	1,788 kg (14.900 Cápsulas)

RD14059	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-4), 1,788 kg	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
RD14060	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-5), 1,788 kg *	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
RD14061	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-6), 1,788 kg	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
RD14062	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-4), 1,788 kg	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14063	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-5), 1,788 kg *	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14064	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-6), 1,788 kg	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14070	Compuesto A, Cápsulas con 1 mg (Formulación F-7), 1,788 kg	1,788 kg (17.880 Cápsulas)
RD14071	Compuesto A, Cápsulas con 3 mg (Formulación F-7), 1,788 kg	1,788 kg (14.900 Cápsulas)
* Ejemplos de referencia		

Tabla 2: Fórmula unitaria teórica para cápsulas de compuesto A (* Ejemplos de referencia)

Componente	Número de material	B130491 (control)	RD1402 (F1)*	RD14023 (F2)*	RD14024 (F3)*	RD14062 (F4)*	RD14063 (F5)*	RD14064 (F6)	RD14070 (F7)	B130458 (original)	RD14025 (F1)*	RD14026 (F2)*	RD14027 (F3)*	RD14059 (F4)*	RD14060 (F5)*	RD14061 (F6)	RD14071 (F7)
Compuesto A HCl		Concentración (mg/cápsula)															
RM3562		1,13'								3,38'							
Celulosa microcristalina silicificada (Prosolv SMCC 50)	RM3219	69,37	69,37	-	73,37	-	-	-	-	81,22	81,22	-	86,02	-	-	-	-
Celulosa microcristalina (tipo PH-102)	RM0009 4	-	-	-	-	55,70	55,70	51,70	-	-	-	-	-	64,82	64,82	60,02	-
Lactosa anhidra (Lactopress® polvo fino anhidro) Código de producto:5855 55	RM3569	24,75	-	-	-	-	-	-	-	29,70	-	-	-	-	-	-	-
Almidón pregelatinizado	RM0008 7	-	-	68,37	-	-	-	-	51,70	-	-	80,02	-	-	-	-	60,02
Manitol (Mannogem EZ secado por pulverización)	RM2835	-	24,75	24,75	24,75	41,42	41,42	41,42	41,42	-	29,70	29,70	29,70	49,70	49,70	49,70	49,70
Crospovidona (Kollidon® CL) Tipo A	RM3189	-	-	-	-	-	-	4,00	4,00	-	-	-	-	-	-	4,80	4,80

Aerosil® 200 (Dióxido de silicio coloidal)	RM0117 5	-	-	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,20	-	120	120	1,20	1,20
Croscarmellos a de sodio	RM0007 9	4,00	4,00	4,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,80	4,80	-	-	-	-
Ácido esteárico (Hystrene) 5016 Polvo vegetal	RM2813	-	-	-	-	0,75	-	-	-	0,75	0,75	-	-	-	-	-	0,90	-	0,90	0,90
Estearato de magnesio (HyQual®), Fuente vegetal Código de producto 2257 Identificación del proveedor: Kosher Passover HyQual	RM2846	0,75	0,75	0,75	0,75	-	-	-	0,75	-	-	-	-	-	0,90	0,90	0,90	-	-	-
Cantidad total por cápsula:		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00
Cápsula: Tamaño 3 Bovino sueco Naranja (9209) Cubierta de cápsula opaca (CONI-SNAP) Parte n.º G3ICS001009	RM3594	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea	1 ea

¹ Basándose en el Compuesto A base (1,13 mg and 3,38 mg de Compuesto A HCL es equivalente a 1,00 mg and 3,00 mg de base, respectivamente)

Tabla 3: Parámetros de mezclado para la preparación de mezclas

Parámetro	RD14022 (F1)*	RD14023 (K2)*	RD14024 (F3)*	RD14062 (F4)	RD14063 (F5)*	RD14064 (F6)	RD14070 (F7)	RD14025 (F1)*	RD14026 (F2)*	RD14027 (F3)*	RD14059 (F4)	RD14060 (F5)*	RD14061 (F6)	RD14071 (F7)
	Concentración de 1 mg							Concentración de 3 mg						
Tamaño y tipo de mezcladora	Mezcladora en V de 7,57 L (8 Qt)													
Denominación SUPAC (Clase; Subclase)	Mezcladora de Difusión (Tambor); Mezcladora en V													
Volumen de trabajo objetivo (L)	7,6													
Volumen total (L)	11,7													
Relación de llenado de volumen de trabajo %	60	40	61	56	56	55	40	59	42	60	55	56	56	40
Relación de llenado de volumen total (%)	39	26	39	36	36	36	26	38	27	39	36	37	36	26
Número de revoluciones de premezcla (~tiempo: min) ¹	150													
	(~6 min)													
Número de revoluciones de premezcla (~tiempo: min) ¹	360													
	(~14 min)													
Número de revoluciones de lubricación (~tiempo: min) ¹	45													
	(~2 min)													
¹ EQ n.º 125 no tiene contador, solo temporizador														
* Ejemplos de referencia														

Tabla 4: Forma farmacéutica de compuesto Atributos críticos de calidad

Concentración	Uniformidad de contenido		
	%DER	Ensayo	AV
0,5 mg	1,6	102,3	4,7
1 mg	1,6	102,3	4,7
2 mg	1,8	100,6	4,5
3 mg	1,9	99,5	4,5
3,5 mg	1,6	101,0	3,3
4 mg	1,8	100,7	4,4
5 mg	1,1	99,3	2,7

Tabla 5: Resultados físicos de la mezcla final para formulaciones del presente documento

Parámetro	E130491 (Control)	RD14022 (F1) *	RD14023 (F2) *	RD14024 (F3) *	RD14062 (F4) *	RD14063 (F5) *	RD14064 (F6) *	RD14070 (F7) *	E130458 (Original)	RD14025 (F1) *	RD14026 (F2) *	RD14027 (F3) *	RD14059 (F4) *	RD14060 (F5) *	RD14061 (F6) *	RD14071 (F7) *
Densidad aparente (g/mL)	0.38	0.39	0.59	0.39	0.42	0.42	0.43	0.58	0.38	0.40	0.56	0.40	0.43	0.42	0.42	0.58
Densidad compactada (g/mL)	0.55	0.52	0.83	0.51	0.54	0.55	0.54	0.77	0.56	0.52	0.81	0.51	0.53	0.53	0.54	0.76
Orificio crítico (mm)	26	8	16	10	4	5	4	12	28	9	16	14	6	12	8	16
Tamaño de partícula por tamiz (%)																
60 (250)	1.07%	0.79%	1.48%	0.88%	0.7%	0.6%	1.6%	1.4%	0.78%	0.78%	1.16%	0.68%	1.1%	1.7%	1.6%	1.1%
80 (180)	0.78%	4.25%	8.60%	4.51%	13.7%	13.4%	14.1%	8.6%	0.68%	4.57%	7.86%	6.26%	13.2%	12.5%	15.2%	8.1%
100 (150)	0.49%	5.73%	6.82%	5.48%	10.4%	10.3%	15.0%	11.1%	0.59%	6.32%	11.06%	7.44%	16.3%	15.0%	16.2%	11.0%
140 (106)	4.77%	14.33%	17.19%	14.01%	34.1%	33.7%	28.2%	22.9%	7.23%	15.08%	17.75%	15.85%	26.1%	27.7%	25.3%	23.9%
200 (75)	17.92%	17.89%	19.96%	22.14%	14.9%	16.9%	15.9%	14.3%	20.70%	18.48%	20.47%	20.55%	16.2%	15.6%	15.0%	14.3%
325 (45)	20.64%	30.34%	27.27%	31.73%	14.8%	15.6%	14.8%	17.3%	17.29%	29.09%	17.85%	29.55%	16.0%	15.8%	15.1%	17.8%
Bandeja (<45)	54.33%	26.68%	18.68%	21.25%	11.4%	9.5%	10.4%	24.4%	52.73%	25.68%	23.86%	19.67%	11.2%	11.6%	11.7%	23.8%

* Ejemplos de referencia

Tabla 6: Formulaciones a modo de ejemplo de 1 mg de Compuesto A

Componentes de formulación	mg/cápsula	
	F-4	F-6
Compuesto A	1,127	1,127
Avicel PH 102	55,703	51,703
Manitol secado por pulverización	41,42	41,42
Crospovidona	-	4
Aerosil	1	1
Ácido esteárico	0,75	0,75
Tamaño de la cápsula de gelatina	3	3
Peso de llenado total por cápsula (mg)	100	100

Tabla 7: Formulaciones a modo de ejemplo de 3 mg de Compuesto A

Componentes de formulación	mg/cápsula	
	F-4	F-6
Compuesto A	3,381	3,381
Avicel PH 102	64,819	60,019
Manitol secado por pulverización	49,7	49,7
Crospovidona	-	4,8
Aerosil	1,2	1,2
Ácido esteárico	0,9	0,9
Tamaño de la cápsula de gelatina	3	3
Peso de llenado total por cápsula (mg)	120	120

Tabla 8: Formulaciones a modo de ejemplo de formas farmacéuticas de concentración de 1, 2, 3, 4 y 5 mg de Compuesto A

Componentes de formulación	Cápsulas de compuesto (mg/cápsula)						
	0,5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	3,5 mg	4 mg	5 mg
Compuesto A (sal de HCl)	0,564	1,127	2,254	3,381	3,945	4,508	5,635
Celulosa microcristalina (Avicel PH-102)	52,267	51,703	103,406	60,019	70,022	80,025	100,031
Manitol secado por pulverización (Mannogem EZ)	41,42	41,42	82,84	49,70	57,983	66,267	82,834
Crospovidona (Kollidon CL Tipo A)	4,00	4	8	4,8	5,6	6,4	8,0

Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,00	1	2	1,2	1,4	1,6	2,0
Ácido esteárico (Hystrene)	0,75	0,75	1,50	0,9	1,05	1,2	1,5
Tamaño de la cápsula de gelatina (marrón rosado)	3	3	1	3	2	2	1
Peso de llenado total por cápsula (mg)	100	100	200	120	140	160	200

6.2 Encapsulación

La Tabla 9 resume los parámetros del proceso de encapsulación para cada lote de I+D y lo compara con lotes de la formulación de control (B130491 y B130458). Los lotes RD14023, RD14026, RD14070 y RD14071 no formaron preformas al prensar y utilizaron un proceso de llenado por desbordamiento.

- 5 Los datos en proceso recopilados durante la encapsulación se resumen en la Tabla 10.

Los datos para todos los lotes indican que las cápsulas estaban dentro de los límites de especificación presentados en la Tabla 10. Los valores de CpK se basan en una variación 3-sigma de la media y muestran cómo de bien se centran los datos entre los límites de especificación. Un valor de CpK de 1,33 indica que el procedimiento es capaz de controlar una variación de hasta 4-sigma de la media. Los valores de CpK para los lotes RD 14064, RD 14060 y RD 14071 indican que el procedimiento es capaz de controlar la variación de hasta 3-sigma de la media. El valor de CpK para el lote RD14070 indica que el procedimiento no es capaz de controlar la variación. La ecuación de CpK se muestra a continuación.

$$CpK = \min\left(\frac{USL - Promedio}{3\sigma}, \frac{Promedio - LSL}{3\sigma}\right)$$

Ecuación CpK

- 15 Se recogió una muestra compuesta y se sometió a prueba la uniformidad del contenido. En la figura 3A y la figura 3B se presentan una representación gráfica de los resultados de la prueba de uniformidad del contenido de producto a granel para las formulaciones original y alternativa. Todas las muestras cumplieron con los requisitos de la norma cUSP <905> y sugieren que el Compuesto A mantiene la homogeneidad durante la manipulación bruta de la mezcla a granel y la compresión con AV bajo.

- 20 No puede establecerse ninguna correlación con la distribución del tamaño de partícula y CpK o la densidad aparente y compactada y CpK. La Tabla 7 indica que todos los datos de lotes (excepto RD14064, RD14070, RD14060 y RD14071) cayeron dentro de los límites de especificación y cumplen con límites de control de peso más estrictos en proceso. Los datos indican que el funcionamiento del instrumento Bosch GKF 700L ~90 upm es adecuado para fabricar con éxito cápsulas que cumplan con todos los controles en proceso. Los datos recopilados hasta la fecha
- 25 sugieren que la concentración de carga de fármaco API junto con los tiempos de procesamiento impactan menos en la uniformidad del contenido para la concentración de 3 mg en comparación con la concentración de 1 mg.

Reemplazar lactosa anhidra con celulosa microcristalina silicificada, manitol, Starch 1500 o celulosa microcristalina (tipo PH-102) tiene poco impacto en el control del proceso y la uniformidad del contenido.

- 30 Se están fabricando lotes clínicos utilizando las formulaciones F4 y F6 (Tabla 6 y Tabla 7). Se utilizó un disco de dosificación de 12 mm de tamaño 4 durante la fabricación de la formulación F6 a la concentración de 1 mg debido a los bajos pesos de llenado observados durante la fabricación del lote RD14064.

- 35 Tanto la formulación F4 como la F6 mostraron un rendimiento similar con respecto a la estabilidad, la capacidad de fabricación y los parámetros PK. Los datos de estabilidad del punto de tiempo de 6 meses mostraron una mejora significativa en el rendimiento del producto (disolución de cápsulas) de la Formulación F4 (datos no mostrados) y la Formulación F6 (figura 5A, figura 5B, figura 6A y figura 6B) en comparación con la formulación que contiene lactosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio (figura 4A y figura 4B).

Tabla 9: Parámetros de configuración del instrumento Bosch 700L

Parámetro	HI30401 (Control)	RD14023 (F1) *	RD14023 (F2) *	RD14023 (F3) *	RD14024 (F4)	RD14062 (F5) *	RD14063 (F6)	RD14070 (F7)	HI30458 (Control)	RD14025 (F1) *	RD14026 (F2) *	RD14027 (F3) *	RD14059 (F4)	RD14060 (F5) *	RD14061 (F6)	RD14071 (F7)
	Concentración de 1 litro				Concentración de 3 litro											
Disco de dosificación	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	3	4	4	3	4
Tamaño de disco de dosificación (mm)	10	10	8	10	10	10	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10
Velocidad de la máquina (upm)	100	98	98	98	90	90	90	90	100	98	98	98	90	90	90	90
Altura del lecho de polvo (mm)	20	25	30	25	20	20	20	30	20	25	25	25	20	20	20	30
Configuración de punzón de prensado	1	7	6	8	8	8	8	6	6	10	10	10	10	10	10	8
	2	6	6	8	8	8	8	4	8	10	10	10	10	10	10	8
	3	6	6	7	7	7	7	3	8	8	10	8	10	10	7	7
	4	7	6	7	7	7	6	3	10	7	15	7	9	8	5	7
	5	10	6	7	7	7	6	3	10	6	9	6	7	8	5	7

* Ejemplos de referencia

Tabla 10: Encapsulación - Datos en proceso

ES 2 865 289 T3

Lote n.º	Objetivo (mg)	Límite de espec inferior (mg)	Límite de espec superior (mg)	Min (mg)	Máx (mg)	Intervalo (mg)	Recuento	Promedio (mg)	%DER	CpK
Concentración de 1 mg										
B130491 (control)	148	138	158	145	155	10	90	150	1,21	1,39
RD14022 (F1) *	148	138	158	146	150	4	60	148	0,71	3,14
RD 14023 (F2)*	147	137	157	142	148	6	50	146	0,94	2,08
RD14024 (F3)*	148	138	158	146	151	5	60	148	0,76	2,88
RD 14062 (F4)	147	137	157	143	152	9	70	148	1,34	1,57
RD 14063 (F5)*	147	137	157	143	152	9	70	148	1,34	1,58
RD 14064 (F6)	147	137	157	139	149	10	80	145	1,53	1,17
RD14070 (F7)	147	137	157	140	155	15	60	145	2,30	0,82
Concentración de 3 mg										
B130458 (control)	168	156	180	163	170	7	65	167	0,98	2,30
RD 14025 (F1)*	168	156	180	163	172	9	50	168	1,26	1,85
RD 14026 (F2)*	168	156	180	167	172	5	40	169	0,72	2,96
RD 14027 (F3)*	168	156	180	165	172	7	50	168	1,21	1,94
RD 14059 (F4)	167	155	179	160	174	14	60	166	1,67	1,37
RD 14060 (F5)*	167	155	179	162	175	13	60	168	1,62	1,29
RD 14061 (F6)	167	155	179	161	170	9	60	167	1,14	2,09
RD 14071 (F7)	167	155	179	158	169	11	60	164	1,45	1,31

* Ejemplos de referencia

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral en forma de cápsula, comprendiendo dicha forma farmacéutica: el Compuesto A (3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidin-2,6-diona), o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, una sal, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo, en una cantidad del 0,5 al 5 por ciento en peso del peso total de la composición; un aglutinante o carga seleccionado de celulosa microcristalina, almidón y manitol en una cantidad del 90 al 98 tanto por ciento en peso del peso total de la composición, ácido esteárico como lubricante en una cantidad del 0,75 por ciento en peso del peso total de la composición, y un disgregante seleccionado de crospovidona Tipo A y dióxido de silicio coloidal en una cantidad del 1 al 5 por ciento en peso del peso total de la composición, en donde el lubricante no es estearato de magnesio.
2. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, en donde la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina de bajo grado de humedad.
3. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, en donde el manitol es manitol secado por pulverización.
4. La forma farmacéutica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el Compuesto A, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros del mismo, un estereoisómero farmacéuticamente aceptable, una sal, profármaco, solvato, hidrato, cocrystal, clatrato, o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo está presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 3,5 mg, 4 mg, o 5 mg de Compuesto A.
5. La forma farmacéutica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende la sal de HCl del Compuesto A.
6. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 100 mg y proporciona 1 mg de Compuesto A.
7. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 120 mg y proporciona 3 mg de Compuesto A.
8. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 200 mg y proporciona 2 mg de Compuesto A.
9. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 100 mg y proporciona 0,5 mg de Compuesto A.
10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 140 mg y proporciona 3,5 mg de Compuesto A.
11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 160 mg y proporciona 4 mg de Compuesto A.
12. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 1, que pesa aproximadamente 200 mg y proporciona 5 mg de Compuesto A.
13. La forma farmacéutica oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método para tratar, prevenir o controlar el cáncer.
14. La forma farmacéutica oral para su uso según la reivindicación 13, en donde el cáncer es linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia de células T, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfomas relacionados con el SIDA, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioinmunoblástico, linfoma blástico de células NK, linfoma de Burkitt, linfoma similar a Burkitt (linfoma de células pequeñas no escindidas, linfoma linfocítico pequeño, linfoma cutáneo de células T, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma linfoblástico, linfoma de células del manto, linfoma de zona marginal, linfoma nasal de células T, linfoma pediátrico, linfomas periféricos de células T, linfoma primario del sistema nervioso central, linfomas transformados, linfomas de células T relacionados con tratamientos o macroglobulinemia de Waldenström.
15. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 13, en donde dicho cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia de células T, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) o leucemia linfoblástica aguda (LLA).

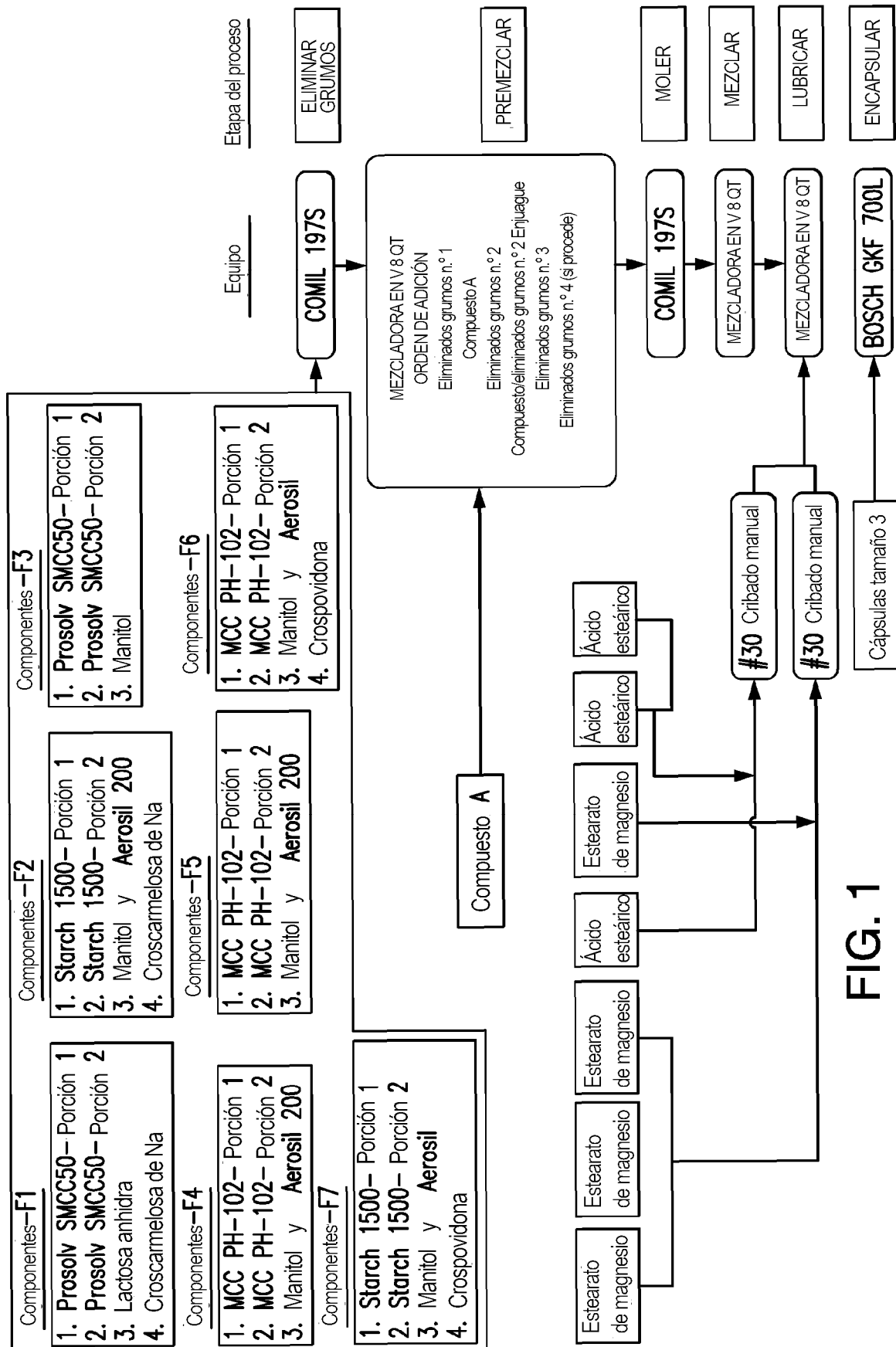
**FIG. 1**

FIG. 2A

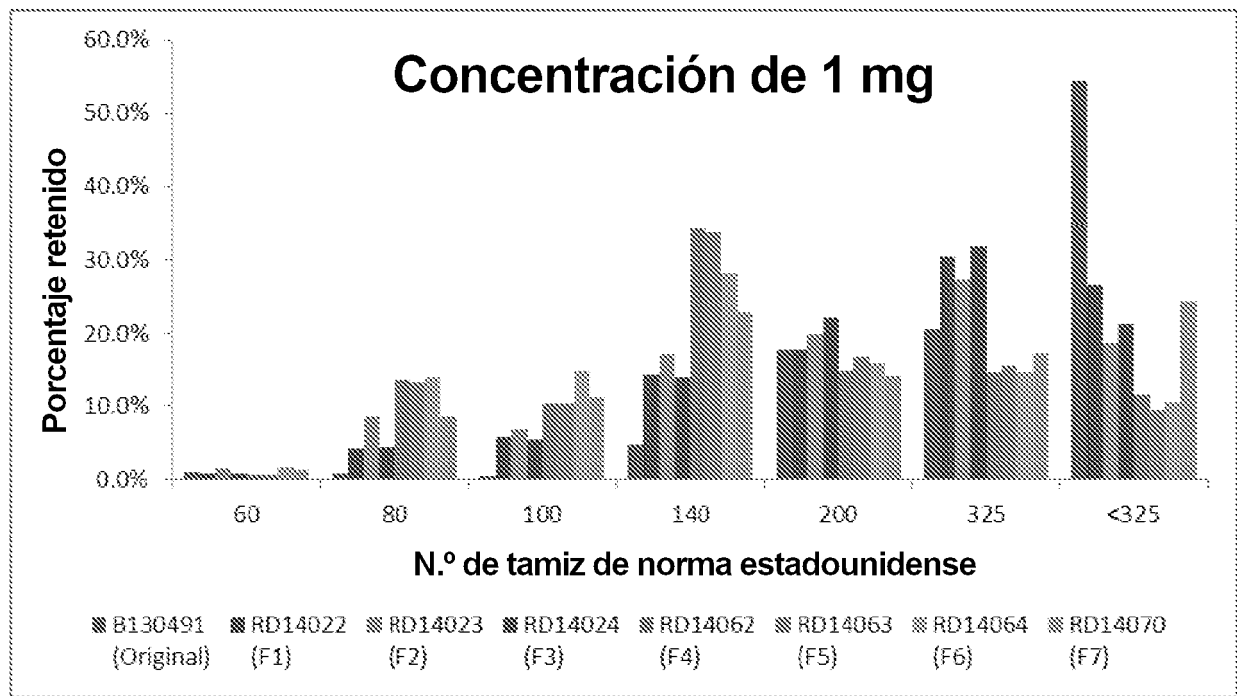


FIG. 2B

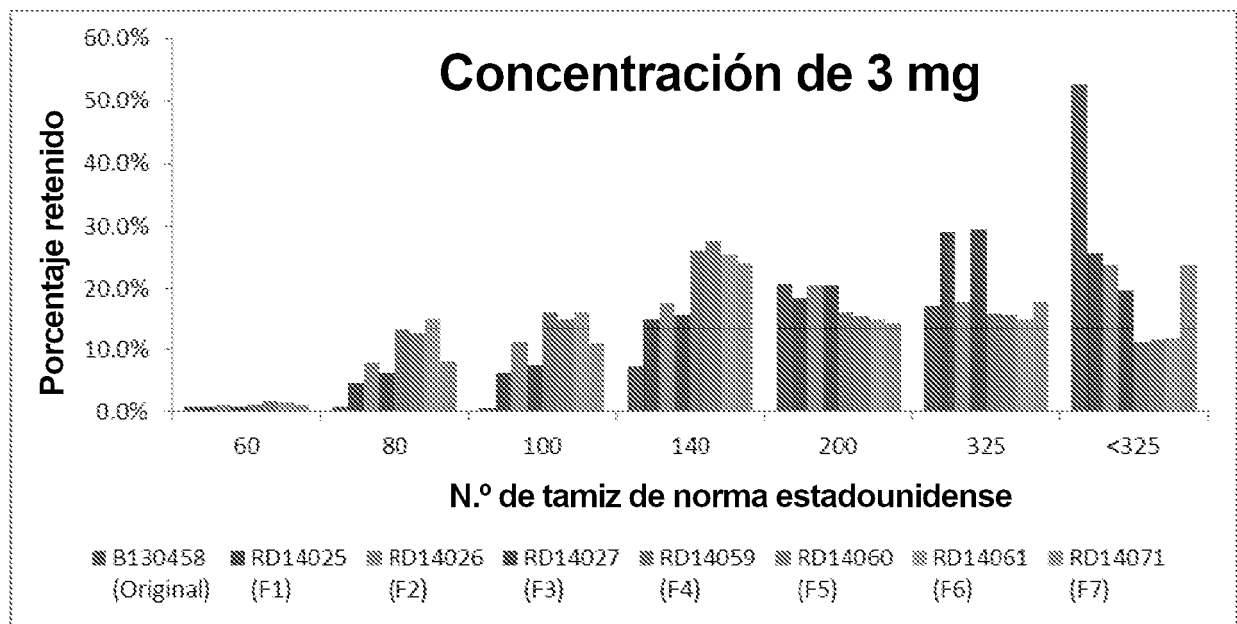


FIG. 3A

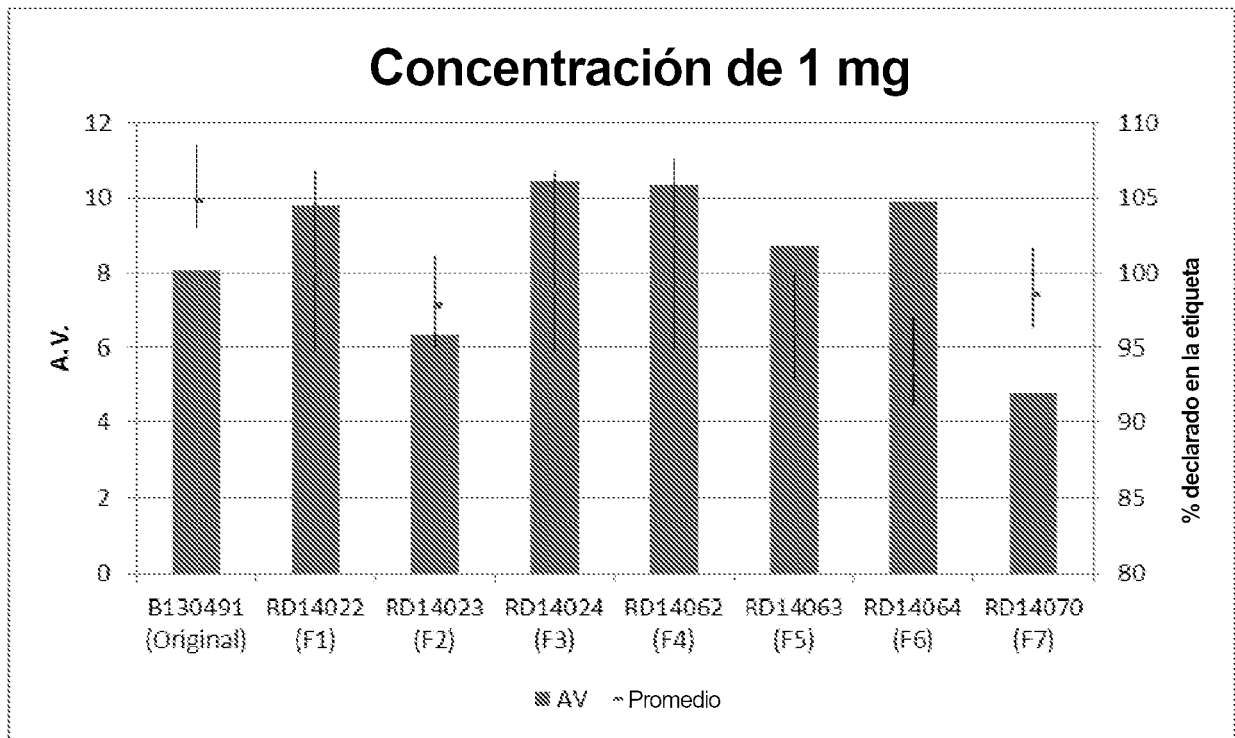


FIG. 3B

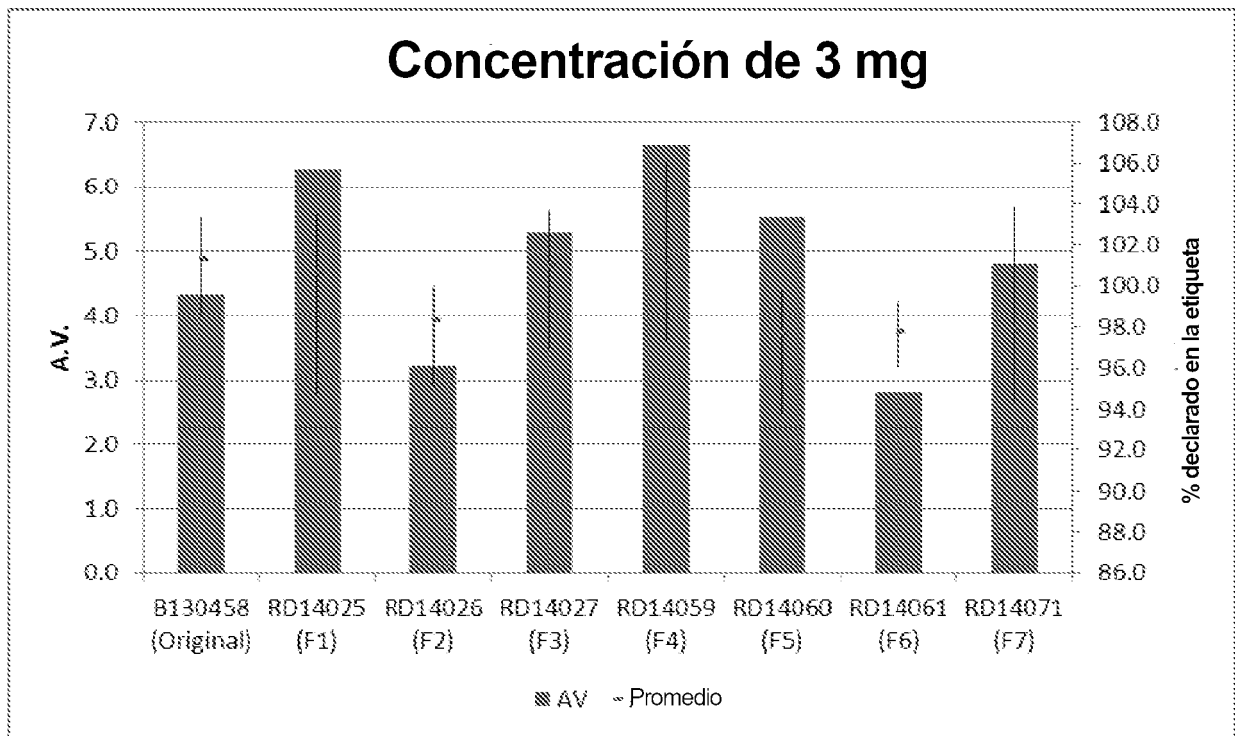


FIG. 4A

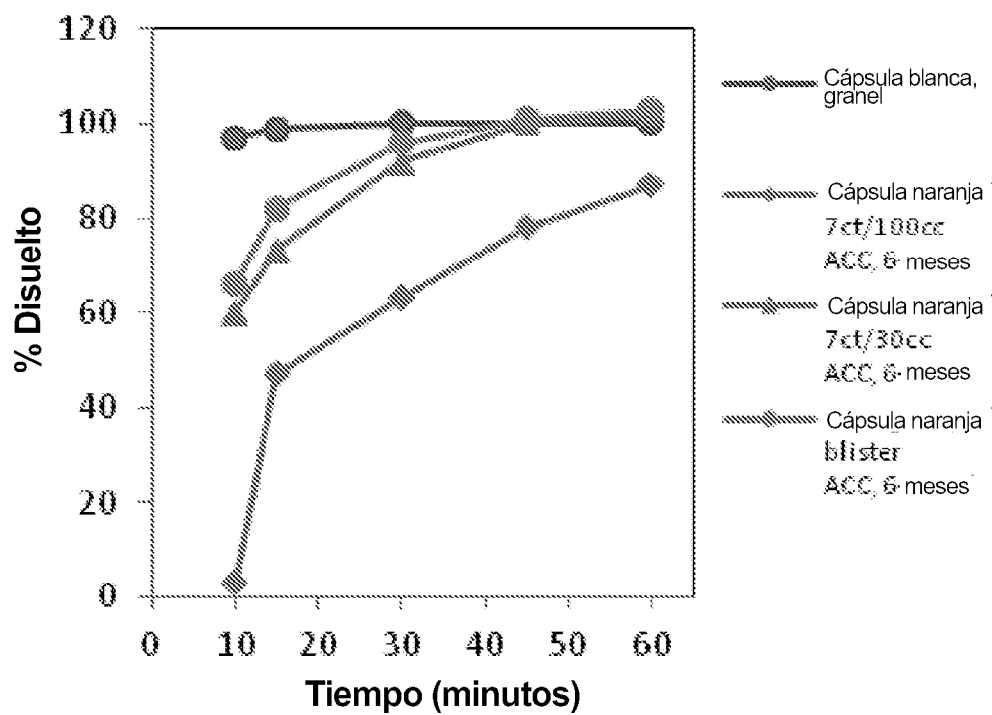


FIG. 4B

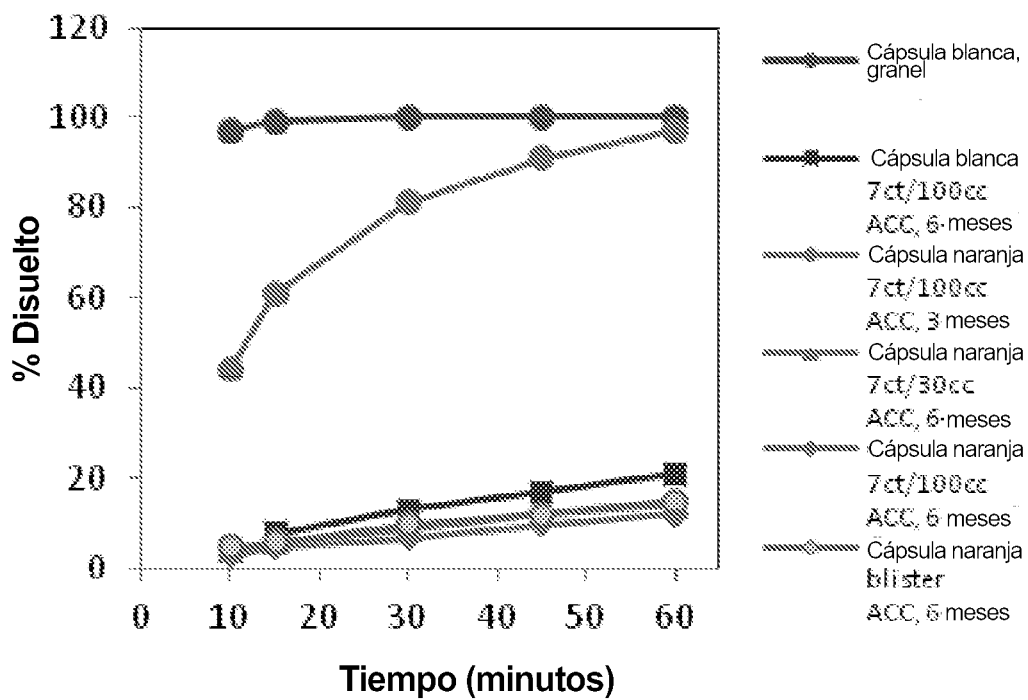


FIG. 5A

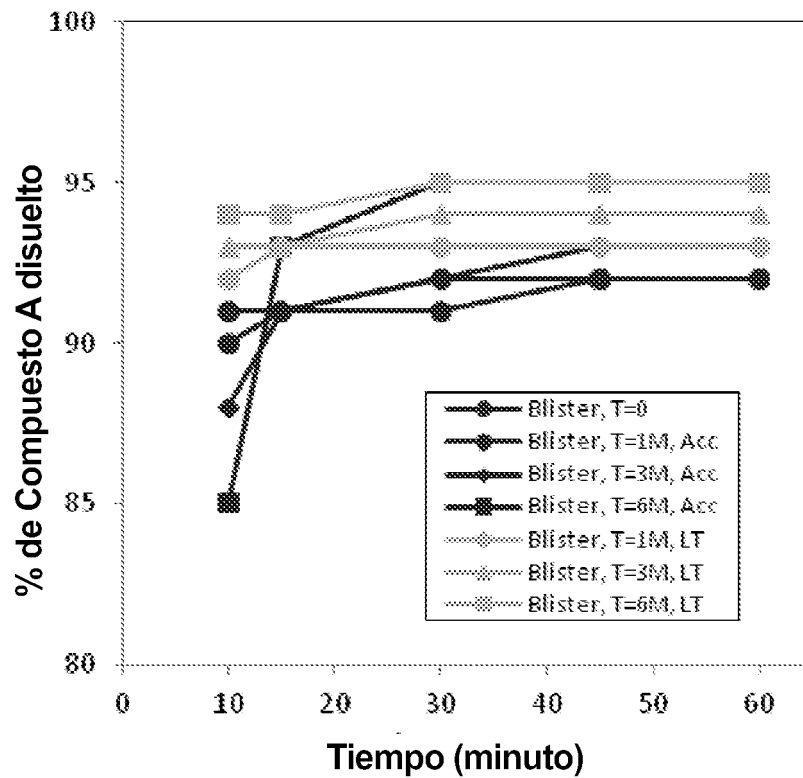


FIG. 5B

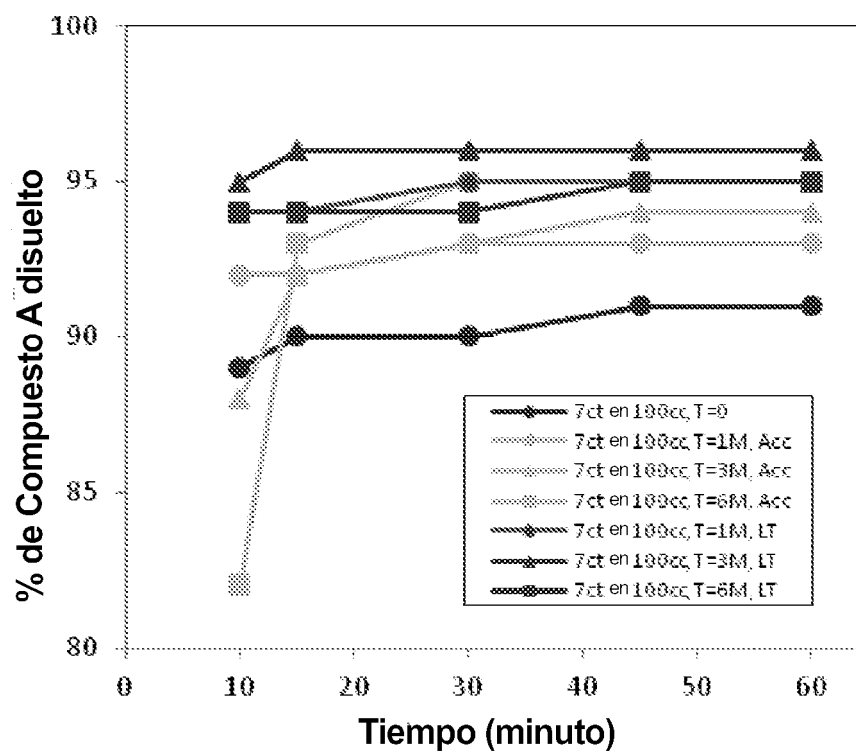


FIG. 6A

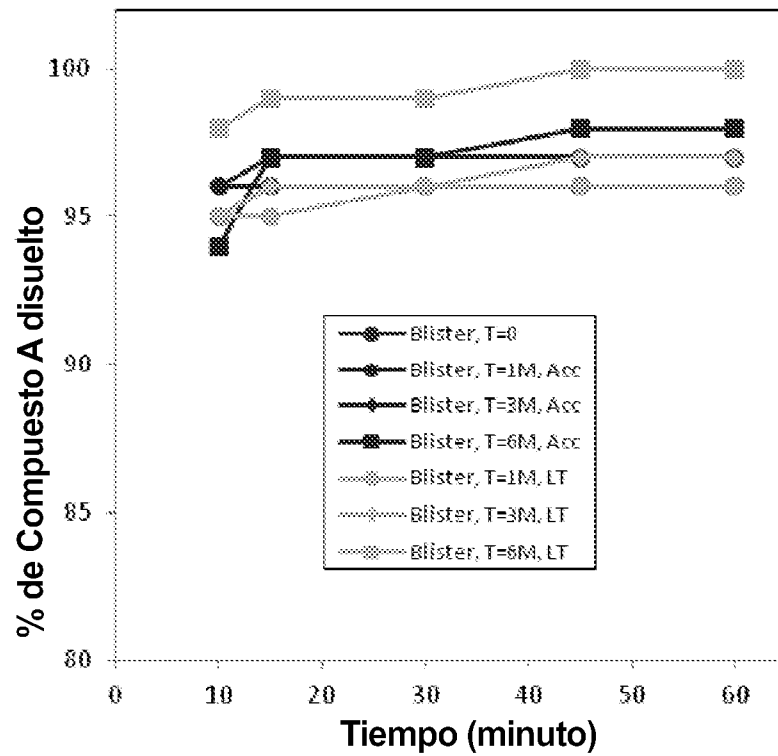


FIG. 6B

