

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 714**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2021** **PCT/US2021/040452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2022** **WO22010854**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2021** **E 21755119 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2024** **EP 4178548**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)metil)bencilo)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

07.07.2020 US 202063048998 P

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

21.11.2024

73 Titular/es:

**CELGENE CORPORATION (100.0%)
Route 206 & Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**AGRAWAL, ANJALI;
MITRA, BIPLOB, K.;
THOOL, PRAJWAL, GUNWANTH;
HIGGINS-GRUBER, SHANNON;
RODRIGUEZ, JENNIFER, ALMODOVAR y
LIU, DEMIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 988 714 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 (S)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)metil)bencilo)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo y métodos de uso de las mismas

1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 63/048.998, presentada el 7 de julio de 2020.

2. CAMPO

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)metil)bencilo)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo, o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, tautómero, isotópologo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente. También se proporcionan en la presente métodos de uso de tales composiciones farmacéuticas para tratar, prevenir, y gestionar varios trastornos.

3. ANTECEDENTES

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de las células plasmáticas de la médula ósea. Normalmente, las células plasmáticas producen anticuerpos y desempeñan una función clave en la función inmunitaria. Sin embargo, el crecimiento incontrolado de estas células provoca dolores óseos y fracturas, anemia, infecciones y otras complicaciones. El mieloma múltiple es la segunda enfermedad maligna hematológica más común, aunque sus causas exactas siguen siendo desconocidas. El mieloma múltiple provoca niveles elevados de proteínas en la sangre, la orina y los órganos, incluyendo pero no limitadas a, la proteína M y otras inmunoglobulinas (anticuerpos), la albúmina y la beta-2-microglobulina, excepto en algunos pacientes (estimados entre el 1% y el 5%) cuyas células de mieloma no secretan estas proteínas (lo que se denomina mieloma no secretor). La proteína M, abreviatura de proteína monoclonal, también conocida como paraproteína, es una proteína particularmente anormal producida por las células plasmáticas del mieloma y puede encontrarse en la sangre o la orina de casi todos los pacientes con mieloma múltiple, excepto en los pacientes con mieloma no secretor o cuyas células de mieloma producen cadenas ligeras de inmunoglobulina con cadena pesada.

Los síntomas esqueléticos, incluyendo el dolor óseo, se encuentran entre los síntomas clínicamente más significativos del mieloma múltiple. Las células plasmáticas malignas liberan factores estimulantes de osteoclastos (incluyendo IL-1, IL-6 y TNF) que provocan la lixiviación del calcio de los huesos provocando lesiones líticas; la hipercalcemia es otro síntoma. Los factores estimulantes de los osteoclastos, también denominados citoquinas, pueden evitar la apoptosis o muerte de las células del mieloma. El cincuenta por ciento de los pacientes presentan lesiones esqueléticas relacionadas con el mieloma detectables radiológicamente en el momento del diagnóstico. Otros síntomas clínicos comunes del mieloma múltiple incluyen polineuropatía, anemia, hiperviscosidad, infecciones e insuficiencia renal.

La terapia actual contra el mieloma múltiple puede consistir en uno o más de cirugía, trasplantes de células madre, quimioterapia, inmunoterapia y/o tratamiento de radiación para erradicar las células del mieloma múltiple en un paciente. Todos los enfoques terapéuticos actuales presentan importantes inconvenientes para el paciente.

En la última década, los nuevos agentes terapéuticos, en particular los fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida y la pomalidomida, aumentaron significativamente las tasas de respuesta y prolongaron la supervivencia libre de progresión (PFS) y la supervivencia global (OS) en pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, en muchos pacientes con mieloma múltiple hay niveles persistentes de enfermedad residual que están por debajo de la sensibilidad de la morfología de la médula ósea (BM), la electroforesis de proteínas con inmunofijación y la cuantificación de cadenas ligeras, incluso después de que estos pacientes hayan logrado una respuesta completa (CR), y que acabarán provocando una recaída de la enfermedad. La enfermedad residual mínima (MRD) en el mieloma es un predictor independiente de la supervivencia libre de progresión (PFS) y se está considerando como un criterio de valoración sustitutivo de los ensayos para mejorar la identificación de tratamientos eficaces, en particular para los ensayos de primera línea, que ahora requieren de 5 a 10 años de seguimiento para identificar las diferencias de supervivencia. La monitorización de la enfermedad residual mínima (MRD) en pacientes con mieloma múltiple aporta, por tanto, valor pronóstico a la hora de predecir la PFS y la OS y de tomar decisiones de tratamiento. La detección de la enfermedad residual mínima (MRD) en el mieloma puede usar un umbral del 0,01% (10^{-4}) después del tratamiento, es decir, tener 10^{-4} células o menos de mieloma múltiple como proporción del total de células mononucleares de la médula ósea se considera negativo para MRD, y tener 10^{-4} células o más, positivo para MRD. El umbral de MRD de 10^{-4} se basaba originalmente en la capacidad técnica, pero la detección cuantitativa de MRD es ahora posible a 10^{-5} mediante citometría de flujo y a 10^{-6} mediante secuenciación de alto rendimiento. (Rawstron et al., *Blood* 2015; 125(12):1932-1935). Los métodos para medir la MRD incluyen la secuenciación del ADN de VDJ, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (incluyendo la PCR específica de alelo, ASO PCR) y la citometría de flujo

multiparamétrica (MPF). Los ensayos para la ERM, por ejemplo, basados en la medición del perfil del clonotipo, también se describen en la Patente de Estados Unidos N° 8,628,927, de Faham et al.

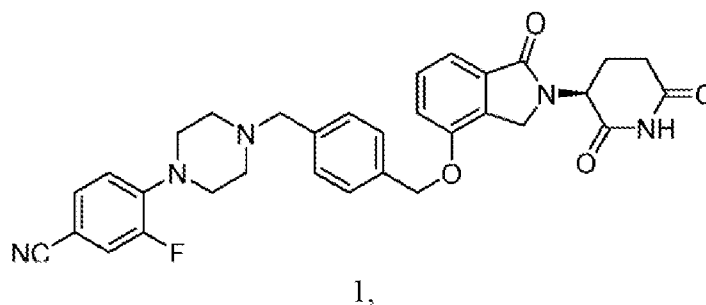
Hay una necesidad significativa de compuestos y métodos seguros y eficaces para tratar, prevenir y gestionar el mieloma múltiple, incluyendo para pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado o refractario a los tratamientos estándar, a la vez que se reducen o evitan las toxicidades y/o los efectos secundarios asociados a las terapias convencionales.

La variedad de posibles composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones de dosificación oral que comprenden diferentes excipientes) crea una diversidad potencial de propiedades físicas y químicas para un compuesto farmacéutico dado. El descubrimiento y la selección de composiciones farmacéuticas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico eficaz, estable y comercializable.

4. SUMARIO

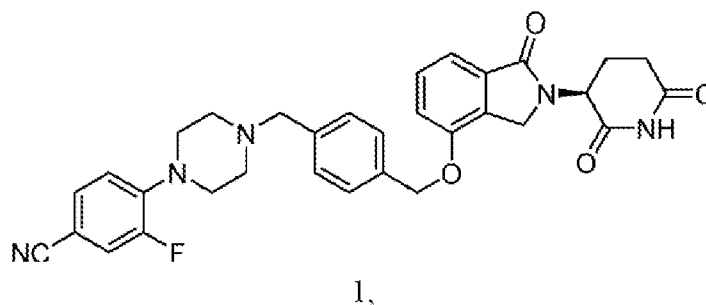
Ciertas composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1 se han descrito con anterioridad en la Solicitud de Estados Unidos N° 16/737.721.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones de dosificación oral) que comprenden 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1:



2) una mezcla de manitol y celulosa o una mezcla de manitol y almidón, 3) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 4) glicolato de almidón sódico (SSG), y 5) ácido esteárico.

También se proporcionan, pero no se reivindican, composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones de dosificación oral) que comprenden 1) el Compuesto 1:



2) una mezcla de manitol y almidón, 3) fumarato de estearilo sódico, y 4) opcionalmente ácido fumárico.

El compuesto 1 tiene el nombre químico (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)metil)bencilo)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo. También se proporcionan, pero no se reivindican, métodos para preparar las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son formulaciones útiles para su uso en animales o humanos. Por tanto, las realizaciones de la presente abarcan (no reivindican) el uso de estas composiciones farmacéuticas como producto farmacéutico final. Ciertas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas útiles en la elaboración de formas de dosificación finales con propiedades mejoradas, por ejemplo, propiedades de flujo de polvo, propiedades de compactación, propiedades de formación de comprimidos, propiedades de estabilidad y propiedades de compatibilidad de excipientes, entre otras, que son necesarias para la fabricación, procesamiento, formulación y/o almacenamiento de productos farmacéuticos finales.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para su administración por una vía apropiada y medios que contienen concentraciones eficaces del Compuesto 1 proporcionado en la presente. En una realización, las composiciones farmacéuticas son formulaciones de dosificación oral. En una realización, las composiciones farmacéuticas son formulaciones de dosificación oral de liberación inmediata (IR).

En una realización, las composiciones farmacéuticas administran cantidades eficaces para el tratamiento del mieloma múltiple. En una realización, las composiciones farmacéuticas administran cantidades eficaces para la prevención del mieloma múltiple. En una realización, las composiciones farmacéuticas administran cantidades eficaces para la mejora del mieloma múltiple.

En una realización, en la presente se proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar el mieloma múltiple que comprenden administrar las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente. También se proporcionan en la presente terapias de combinación que usan las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, en combinación con una terapia, por ejemplo, otro agente farmacéutico con actividad contra el mieloma múltiple o sus síntomas. Ejemplos de terapias dentro del alcance de los métodos incluyen, pero no se limitan a, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia biológica, trasplante de células madre, terapia celular y combinaciones de las mismas.

Además, se proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. Opcionalmente, dicho recipiente o recipientes pueden ir asociados a un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, dicho aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana. El envase o kit puede etiquetarse con información relativa al modo de administración, la secuencia de administración del fármaco (por ejemplo, por separado, secuencialmente o concurrentemente), o similar.

Estos y otros aspectos de la materia descrita en la presente se harán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada.

5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las **FIG. 1A** y **FIG. 1B** muestran las impurezas químicas totales y los niveles de impurezas quirales de la prueba de compatibilidad de excipientes, respectivamente.

Las **FIG. 2A** y **FIG. 2B** muestran las impurezas químicas totales y los niveles de impurezas quirales para las formulaciones prototipo preparadas mediante el proceso RC, respectivamente.

Las **FIG. 3A**, **FIG. 3B**, y **FIG. 3C** muestran el degradante hidrolítico N° 1, el degradante hidrolítico N° 2, y los niveles de impurezas quirales para formulaciones prototipo preparadas mediante el proceso RC, respectivamente.

Las **FIG. 4A** y **FIG. 4B** muestran las impurezas químicas totales y los niveles de impurezas quirales de las formulaciones prototipo preparadas mediante el proceso HSWG, respectivamente.

Las **FIG. 5A**, **FIG. 5B**, y **FIG. 5C** muestran el degradante hidrolítico N° 1, el degradante hidrolítico N° 2, y los niveles de impurezas quirales para formulaciones prototipo preparadas mediante el proceso HSWG, respectivamente.

Las **FIG. 6A** y **FIG. 6B** muestran el impacto del ácido esteárico sobre las purzas química y quiral en una placa abierto y en condiciones de almacenamiento, respectivamente.

La **FIG. 7** muestra los perfiles de disolución de las formulaciones prototipo preparadas mediante el proceso HSWG.

La **FIG. 8** muestra los perfiles de liberación por disolución de los lotes del DoE de la gama de excipientes a T=0 a pH 4,5.

La **FIG. 9** muestra el impacto del SSG sobre el rendimiento de la disolución usando formulaciones prototipo.

La **FIG. 10A** muestra perfiles comparativos de estabilidad (quiral/química) de la DP fabricada usando varios procesos de fabricación (DB frente a RC frente a HSWG); la **FIG. 10B** muestra perfiles comparativos de disolución.

La **FIG. 11** muestra los perfiles de liberación por disolución de los lotes del DoE de la gama de excipientes (T=0) a pH 2,0.

Las **FIG. 12A** y **FIG. 12B** muestran los niveles de impureza hidrolítica e impureza quiral relacionados para el lote de DoE de la gama de excipientes, respectivamente.

La **FIG. 13** muestra los perfiles de disolución de múltiples medios comparativos de la formulación de base libre de DB con un 3% de FA y la formulación de base libre de HSWG a pH 1,2, 2,0, 4,5 y 6,8 usando una potencia de dosis de 2 mg.

La **FIG. 14** muestra pruebas de disolución en dos etapas para evaluar el impacto sobre el riesgo de precipitación del fármaco usando la formulación de base libre de DB con un 3% de FA y la formulación de base libre de HSWG a una potencia de dosis de 0,5 mg.

La **FIG. 15** muestra comparativamente el rendimiento de disolución de la formulación de base libre DB con un 3% de FA y la formulación de base libre de HSWG (sin ácido fumárico, con un 1% y 3% FA) a pH 4,5 usando una potencia de dosis de 2 mg.

La **FIG. 16** muestra los datos PK medios de mono usando 2,0 mg de la formulación de base libre de DB con un 3% de FA y la formulación de base libre de HSWG.

La **FIG. 17** muestra el rendimiento de la disolución in vitro de la formulación de base libre DB con un 3% de FA, la

formulación de base libre de HSWG con y sin ácido fumárico, y la formulación con sal de HBr a pH 4.5.

La **FIG. 18** muestra los datos PK medios de mono usando 0,5 mg de la formulación de base libre de DB con un 3% de FA y la formulación de base libre de HSWG.

La **FIG. 19** proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) representativo de la forma K de base libre del Compuesto 1.

La **FIG. 20** proporciona un patrón de XRPD representativo de la forma K' de base libre del Compuesto 1.

La **FIG. 21** proporciona un patrón de XRPD representativo de la forma A de una sal de bromhidrato del Compuesto 1.

6. DESCRIPCIÓN DETALLADA

6.1 Definiciones

Como se usan en la presente, en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "uno" y el artículo definido "el" incluyen tanto referentes al plural como al singular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en la presente, los términos "que comprende" y "que incluye" pueden usarse indistintamente. Debe interpretarse que los términos "que comprende" y "que incluye" especifican la presencia de las características o componentes mencionados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, componentes o grupos de los mismos. Además, se pretende que los términos "que comprende" y "que incluye" incluyan ejemplos englobados por el término "que consiste en". En consecuencia, el término "que consiste en" puede usarse en lugar de los términos "que comprende" y "que incluye" para proporcionar realizaciones más específicas de la invención.

El término "que consiste en" significa que una materia tiene por lo menos el 90%, 95%, 97%, 98% o 99% de las características o componentes indicados de los que consiste. En otra realización, el término "que consiste en" excluye del alcance de cualquier enumeración posterior cualquier otra característica o componente, excepto aquellos que no sean esenciales para el efecto técnico que se pretende lograr.

Como se usa en la presente, el término "o" debe interpretarse como un "o" inclusivo que significa cualquiera o cualquier combinación. Por lo tanto, "A, B o C" significa cualquiera de los siguientes: "A; B; C; A y B; A y C; B y C; A, B y C". Sólo se producirá una excepción a esta definición cuando una combinación de elementos, funciones, pasos o actos sean de algún modo inherentemente mutuamente excluyentes.

Como se usan en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con dosis, cantidades o porcentajes en peso de los ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significan una dosis, cantidad o porcentaje en peso que un experto en la técnica reconoce que proporciona un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados. En ciertas realizaciones, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, contemplan una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro del 30%, dentro del 20%, dentro del 15%, dentro del 10% o dentro del 5% de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificados.

Como se usan en la presente y a menos que se especifique lo contrario, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en relación con un valor numérico o un intervalo de valores que se proporciona para caracterizar una forma sólida particular, como por ejemplo una temperatura específica o un intervalo de temperaturas como, por ejemplo, el que describe una temperatura de fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa como, por ejemplo, un cambio de masa en función de la temperatura o la humedad; un contenido de solvente o agua, en términos, por ejemplo, de masa o de un porcentaje; o una posición de pico como, por ejemplo, en el análisis por espectroscopia IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores puede desviarse en una medida que se considere razonable para un experto en la técnica sin dejar de describir la forma sólida particular. Por ejemplo, en realizaciones particulares, los términos "alrededor de" y "aproximadamente", cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar dentro del 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%, o 0,25% del valor o intervalo de valores enumerado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el valor de la posición del pico de XRPD puede variar hasta $\pm 0,2$ grados 2θ sin dejar de describir el pico de XRPD particular. Como se usa en la presente, una tilde (es decir, "~") que precede a un valor numérico o intervalo de valores indica "alrededor de" o "aproximadamente".

A menos que se especifique lo contrario, en esta solicitud los términos "difracción de rayos X en polvo", "difracción en polvo de rayos X", "PXRD" y "XRPD" se usan indistintamente.

Como se usan en la presente y a menos que se especifique lo contrario, los términos "forma sólida" y términos relacionados se refieren a una forma física que no se encuentra predominantemente en estado líquido o gaseoso. Como se usan en la presente, los términos "forma sólida" y "formas sólidas" incluyen los semisólidos. Las formas sólidas pueden ser cristalinas, amorfas, parcialmente cristalinas, parcialmente amorfas o mezclas de formas.

Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, el término "cristalino" y los términos relacionados usados en la presente, cuando se usan para describir una sustancia, componente, producto o forma, significan que la sustancia, componente, producto o forma es sustancialmente cristalina, por ejemplo, según se determina por difracción de rayos X. Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Md. (2005); *The United States Pharmacopeia*, 23ª edición, 1843-1844 (1995).

Como se usan en la presente y a menos que se especifique lo contrario, los términos "amorfo", "forma amorfa" y términos relacionados usados en la presente significan que la sustancia, el componente o el producto en cuestión no es sustancialmente cristalino según se determina por difracción de rayos X. En particular, el término "forma amorfa" describe una forma sólida desordenada, es decir, una forma sólida que carece de orden cristalino de largo alcance. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede estar sustancialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas. En otras realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede contener menos de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de una o más formas amorfas y/o formas cristalinas en peso. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede ser física y/o químicamente pura. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede tener una pureza física y/o química de aproximadamente el 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% o 90%. En ciertas realizaciones, una forma amorfa de una sustancia puede comprender componentes o ingredientes adicionales (por ejemplo, un aditivo, un polímero o un excipiente que puede servir para estabilizar aún más la forma amorfa). En ciertas realizaciones, la forma amorfa puede ser una solución sólida.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos relativamente no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones, los ácidos adecuados incluyen, entre otros, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, carbónico, cítrico, dihidrogenofosfórico, etenosulfónico, fumárico, galactunórico, glucónico, glucurónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, hidriódico, isobutírico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, monohidrogenocarbónico, monohidrogenofosfórico, monohidrogenosulfúrico, mícico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, subérico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, y similares (ver, por ejemplo, S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); y *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl y C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). En ciertas realizaciones, los ácidos adecuados son ácidos fuertes (por ejemplo, con pKa de menos de aproximadamente 1) incluyendo, entre otros, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, metanosulfónico, benceno sulfónico, tolueno sulfónico, naftaleno sulfónico, naftaleno disulfónico, piridina-sulfónico u otros ácidos sulfónicos sustituidos. También se incluyen sales de otros compuestos relativamente no tóxicos que poseen carácter ácido, incluyendo los aminoácidos, como el ácido aspártico y similares, y otros compuestos, como la aspirina, el ibuprofeno, la sacarina y similares. Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de un compuesto con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente adecuado. Como sólidos, las sales pueden existir en formas cristalinas o amorfas, o mezclas de las mismas. Las sales también pueden existir en formas polimórficas.

Como se usa en la presente, el término "mieloma múltiple" se refiere a afecciones hematológicas caracterizadas por la presencia de células plasmáticas malignas e incluye los siguientes trastornos: gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS); mieloma múltiple de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto; mieloma múltiple de diagnóstico reciente (incluyendo el mieloma múltiple de diagnóstico reciente de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto); mieloma múltiple apto para trasplante y no apto para trasplante; mieloma múltiple latente (indolente) (incluyendo mieloma múltiple latente de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto); mieloma múltiple activo; plasmocitoma solitario; plasmocitoma extramedular; leucemia de células plasmáticas; mieloma múltiple del sistema nervioso central; mieloma de cadenas ligeras; mieloma no secretor; mieloma de inmunoglobulina D; y mieloma de inmunoglobulina E; y mieloma múltiple caracterizado por anomalías genéticas, como translocaciones de ciclina D (por ejemplo, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;q32); t(12;14)(p13;q32); o t(6;20)); translocaciones MMSET (por ejemplo, t(4;14)(p16;q32)); translocaciones MAF (por ejemplo, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13); o t(14;20)(q32;q11)); u otros factores cromosómicos (por ejemplo, delección de 17p13, o cromosoma 13; del(17/17p), no hiperdiploidía y ganancia(1q)).

Como se usan en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a aliviar o reducir la gravedad de un síntoma asociado a la enfermedad o afección que se está tratando, por ejemplo, el mieloma múltiple.

El término "prevención" incluye la inhibición de un síntoma de la enfermedad o trastorno particular, por ejemplo el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, los pacientes con historial familiar de mieloma múltiple son candidatos a regímenes preventivos. En general, el término "prevenir" se refiere a la administración del fármaco antes de la aparición de los síntomas, en particular a pacientes con riesgo de mieloma múltiple.

Como se usa en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "gestión" abarca la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno particular, como el mieloma múltiple, en un paciente que ya la había

padecido, la prolongación del tiempo que un paciente que había padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión, la reducción de las tasas de mortalidad de los pacientes, y/o el mantenimiento de una reducción de la gravedad o la evitación de un síntoma asociado con la enfermedad o trastorno que se está gestionando.

5 Como se usa en la presente, "sujeto" o "paciente" es un animal, típicamente un mamífero, incluyendo un humano, como un paciente humano.

10 El término "recaída" se refiere a una situación en la que los pacientes, que han tenido una remisión del mieloma múltiple después de la terapia, presentan una reaparición de células de mieloma y/o una reducción de células normales en la médula.

El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, presentan células de mieloma residuales y/o una reducción de células normales en la médula.

15 Como se usa en la presente, "terapia de inducción" se refiere al primer tratamiento administrado para una enfermedad, o al primer tratamiento administrado con la intención de inducir la remisión completa de una enfermedad, como el cáncer. Cuando se usa por sí sola, la terapia de inducción es la aceptada como el mejor tratamiento disponible. Si se detecta cáncer residual, los pacientes son tratados con otra terapia, denominada de reinducción. Si el paciente se encuentra en remisión completa después de la terapia de inducción, entonces se administra una terapia adicional de consolidación y/o mantenimiento para prolongar la remisión o para curar potencialmente al paciente.

20 Como se usa en la presente, la "terapia de consolidación" se refiere al tratamiento administrado para una enfermedad una vez alcanzada la remisión por primera vez. Por ejemplo, la terapia de consolidación para el cáncer es el tratamiento administrado después de que el cáncer haya desaparecido después de la terapia inicial. La terapia de consolidación puede incluir radioterapia, trasplante de células madre o terapia con fármacos contra el cáncer. La terapia de consolidación también se conoce como terapia de intensificación y terapia posremisión.

25 Como se usa en la presente, la "terapia de mantenimiento" se refiere al tratamiento administrado para una enfermedad una vez alcanzada la remisión o la mejor respuesta, para prevenir o retrasar la recaída. La terapia de mantenimiento puede incluir quimioterapia, terapia hormonal o terapia dirigida.

30 "Remisión", como se usa en la presente, es una disminución o desaparición de los signos y síntomas de un cáncer, por ejemplo, mieloma múltiple. En la remisión parcial, han desaparecido algunos signos y síntomas del cáncer, pero no todos. En la remisión completa, han desaparecido todos los signos y síntomas del cáncer, aunque el cáncer todavía puede estar en el cuerpo.

35 Como se usa en la presente, "trasplante" se refiere a una terapia de dosis altas con rescate de células madre. Las células madre hematopoyéticas (de la sangre) o de la médula ósea no se usan como tratamiento, sino para rescatar al paciente después de la terapia de dosis altas, por ejemplo quimioterapia y/o radioterapia de dosis altas. El trasplante incluye el trasplante "autólogo" de células madre (ASCT), que se refiere al uso de las propias células madre del paciente que se recogen y se usan como células de reemplazo. En algunas realizaciones, el trasplante también incluye el trasplante en tándem o trasplantes múltiples.

40 Como se usan en la presente, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención y/o gestión de una enfermedad, por ejemplo el mieloma múltiple, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno que se va a tratar. Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" pueden englobar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

45 Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente y otro agente contra el mieloma múltiple, agente contra el cáncer o agente de tratamiento de apoyo) de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites específicos de tiempo. En una realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los agentes terapéuticos se encuentran en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otra realización, los agentes terapéuticos se encuentran en composiciones o formas de dosificación unitarias separadas.

50 El término "agente de tratamiento de apoyo" se refiere a cualquier sustancia que trata, previene o controla un efecto adverso del tratamiento con el Compuesto 1, o un enantiómero o una mezcla de enantiómeros, tautómeros, isotópologos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 El término "terapia biológica" se refiere a la administración de agentes terapéuticos biológicos como sangre de cordón umbilical, células madre, factores de crecimiento y similares.

En el contexto de un cáncer, como el mieloma múltiple, la inhibición puede evaluarse mediante la inhibición de la progresión de la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción del tumor primario, el alivio de los síntomas relacionados con el tumor, la inhibición de los factores secretados por el tumor, la aparición retardada de tumores primarios o secundarios, ralentización del desarrollo de tumores primarios o secundarios, disminución de la aparición de tumores primarios o secundarios, ralentización o disminución de la gravedad de los efectos secundarios de la enfermedad, detención del crecimiento tumoral y regresión de tumores, aumento del Tiempo hasta la Progresión (TTP), aumento de la Supervivencia Libre de Progresión (PFS), aumento de la Supervivencia Global (OS), entre otros. Como se usa en la presente OS significa el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa. TTP, como se usa en la presente, significa el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del tumor; TTP no incluye muertes. En una realización, PFS significa el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión del tumor o la muerte. En una realización, PFS significa el tiempo desde la primera dosis del compuesto hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. En una realización, las tasas de PFS se calcularán usando las estimaciones de Kaplan-Meier. Supervivencia libre de acontecimientos (EFS) significa el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta cualquier fallo del tratamiento, incluyendo la progresión de la enfermedad, la interrupción del tratamiento por cualquier motivo o la muerte. En una realización, tasa de respuesta global (ORR) significa el porcentaje de pacientes que logran una respuesta. En una realización, ORR significa la suma del porcentaje de pacientes que logran respuestas completas y parciales. En una realización, ORR significa el porcentaje de pacientes cuya mejor respuesta es $\geq$ que una respuesta parcial (PR), de acuerdo con los Criterios Uniformes de Respuesta del IMWG. En una realización, la duración de la respuesta (DoR) es el tiempo transcurrido desde que se logra una respuesta hasta la recaída o la progresión de la enfermedad. En una realización, la DdR es el tiempo transcurrido desde la consecución de una respuesta $\geq$ a respuesta parcial (PR) hasta la recaída o la progresión de la enfermedad. En una realización, la DdR es el tiempo transcurrido desde la primera documentación de una respuesta hasta la primera documentación de enfermedad progresiva o muerte. En una realización, el DoR es el tiempo transcurrido desde la primera documentación de una respuesta $\geq$ que una respuesta parcial (PR) hasta la primera documentación de enfermedad progresiva o muerte. En una realización, el tiempo hasta la respuesta (TTR) es el tiempo transcurrido desde la primera dosis del compuesto hasta la primera documentación de una respuesta. En una realización, TTR significa el tiempo transcurrido desde la primera dosis del compuesto hasta la primera documentación de una respuesta $\geq$ que una respuesta parcial (PR). En el extremo, la inhibición completa, se denomina en la presente prevención o quimioprevención. En este contexto, el término "prevención" incluye la prevención de la aparición de un cáncer clínicamente evidente o la prevención de la aparición de una fase preclínicamente evidente de un cáncer. También se pretende que en esta definición se incluya la prevención de la transformación en células malignas o la detención o inversión de la progresión de células premalignas en células malignas. Esto incluye el tratamiento profiláctico de las personas en riesgo de desarrollar un cáncer.

En ciertas realizaciones, el tratamiento del mieloma múltiple puede evaluarse mediante los Criterios Internacionales Uniformes de Respuesta para el Mieloma Múltiple (IURC) (ver Dune B G M, Harousseau J-L, Miguel J S, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), usando las definiciones de respuesta y criterio de valoración que se muestran a continuación:

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta ^a
sCR	CR como se define a continuación más Coeficiente de FLC normal y Ausencia de células clonales en la médula ósea ^b por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia ^c
CR	Inmunofijación negativa en suero y orina y Desaparición de cualquier plasmocitoma de tejido blando y <5% de células plasmáticas en la médula ósea ^b
VGPR	Proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación pero no en electroforesis o reducción del 90% o más en suero Proteína M más nivel de proteína M en orina <100 mg por 24 h

(continuación)

Subcategoría de respuesta	Criterios de respuesta ^a
PR	≥50% de reducción de la proteína M en suero y reducción en 24-h Proteína M urinaria en ≥90% o a <200 mg por 24 h. Si la proteína M en suero y orina no se puede medir,^d se requiere una disminución del ≥50% de la diferencia entre implicados y no implicados Se requieren niveles de FLC en lugar de los criterios de la proteína M. Si la proteína M en suero y orina no puede medirse, y tampoco puede medirse el ensayo de ligera libre de suero, se requiera una reducción del ≥50% en células plasmáticas en lugar de la proteína M, siempre que el porcentaje de células plasmáticas de la médula ósea de referencia sea del ≥30%. Además de los criterios enumerados anteriormente, si están presentes en el inicio del estudio, también es necesaria una reducción del ≥50% del tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos
SD (no recomendado para su uso como indicador de respuesta; la estabilidad de enfermedad se describe mejor proporcionando el tiempo hasta las estimaciones de progresión)	No cumple criterios para CR, VGPR, PR o enfermedad progresiva
Abreviaturas: RC: respuesta completa; FLC: cadena ligera libre; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; sRC: respuesta completa estricta; VGPR: respuesta parcial muy buena.	
^a Todas las categorías de respuesta requieren dos evaluaciones consecutivas realizadas en cualquier momento antes de la institución de cualquier terapia nueva; todas las categorías también requieren que no haya evidencias conocidas de lesiones óseas progresivas o nuevas si se realizaron estudios radiográficos. No se requieren estudios radiográficos para satisfacer estos requisitos de respuesta.	
^b No es necesaria la confirmación con biopsia de médula ósea repetida.	
^c La presencia/ausencia de células clonales se basa en la relación κ/λ. Una relación κ/λ anormal por inmunohistoquímica y/o inmunofluorescencia requiere un mínimo de 100 células plasmáticas para el análisis. Una proporción anormal que refleja la presencia de un clon anormal es κ/λ de >4:1 o <1:2.	
^d Enfermedad medible definida por al menos una de las siguientes mediciones: Células plasmáticas de la médula ósea ≥30%; Proteína M en suero ≥1 g/dl (≥10 g/l)[10 g/l]; Proteína M en orina ≥200 mg/24 h; Ensayo de FLC en suero: Nivel de FLC implicado ≥10 mg/dl (≥100 mg/l); siempre que la relación de FLC en suero sea anormal.	

Como se usa en la presente, el estado ECOG se refiere al estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Oken M, et al Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6):649-655), como se muestra a continuación:

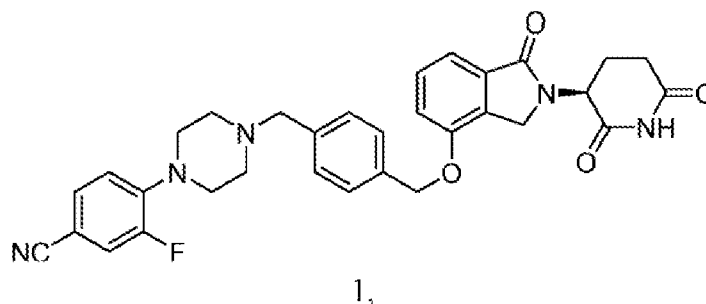
Puntuación	Descripción
0	Plenamente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricción
1	Limitado en actividades físicamente extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentario, por ejemplo, tareas domésticas ligeras, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismos pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Más del 50% de las horas de vigilia.
3	Sólo capaz de cuidar de sí mismo de manera limitada, confinado a la cama o a una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o a una silla
5	Muerto

A menos que se especifique lo contrario, en la medida en que exista una discrepancia entre una estructura química representada de un compuesto proporcionado en la presente y un nombre químico de un compuesto

proporcionado en la presente, prevalecerá la estructura química.

6.2 Composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto 1

En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formulaciones de dosificación oral) que comprenden el compuesto 1:



o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, tautómero, isotópologo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente. Se reivindica la sal de bromhidrato del Compuesto 1

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son adecuadas para su administración oral a un paciente. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente presentan propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Tales propiedades incluyen, entre otras, facilidad de ensayo, uniformidad del contenido, propiedades de flujo para la fabricación, disolución y biodisponibilidad, y estabilidad. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen una vida útil de por lo menos aproximadamente 6 meses, por lo menos aproximadamente 12 meses, por lo menos aproximadamente 18 meses, por lo menos aproximadamente 24 meses, por lo menos aproximadamente 30 meses o por lo menos aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En ciertas realizaciones, "sin refrigeración" se refiere a una temperatura igual o por encima de 20° C. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se almacenan en condiciones de refrigeración. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente tienen una vida útil de por lo menos aproximadamente 6 meses, por lo menos u aproximadamente nos 12 meses, por lo menos aproximadamente 18 meses, por lo menos aproximadamente 24 meses, por lo menos aproximadamente 30 meses o por lo menos aproximadamente 36 meses cuando se almacenan en condiciones de refrigeración. En una realización, las propiedades de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente las hacen adecuadas para la liberación inmediata (IR).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse en formulaciones farmacéuticas adecuadas, como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida o elixires, para administración oral o en soluciones o suspensiones estériles para administración oftálmica o parenteral, así como preparación de parches transdérmicos e inhaladores de polvo seco. Típicamente, los compuestos descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Séptima Edición 1999). En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son formas de dosificación oral. En una realización, la forma unitaria de dosificación oral es un comprimido. En una realización, la forma unitaria de dosificación oral es una cápsula. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son cápsulas de liberación inmediata. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente son mezclas de liberación inmediata (IR) en cápsulas (BIC).

Los comprimidos, comprimidos oblongos y cápsulas contienen típicamente entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg de la composición farmacéutica (es decir, el principio activo y el excipiente o excipientes). Las cápsulas pueden ser de cualquier tamaño. Algunos ejemplos de tamaños estándar incluyen #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4 y #5. Ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 18ª ed., 1990). En algunas realizaciones, las cápsulas proporcionadas en la presente son de tamaño #1 o mayor, #2 o mayor, #3 o mayor, o #4 o mayor.

En las composiciones, se mezclan concentraciones eficaces de uno o más compuestos o sales farmacéuticamente aceptables con un portador o vehículo farmacéutico adecuado. En ciertas realizaciones, las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para la administración de una cantidad que, después de su admisnitración, trata, previene o mejora uno o más de los síntomas y/o la progresión del mieloma múltiple.

(a) Formas del Compuesto 1

El Compuesto 1 tiene el nombre químico (S)-4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-4-il)oxi)metil)bencilo)piperazin-1-il)-3-fluorobenzonitrilo. Los métodos de preparar Compuesto 1 se han descrito en la Patente de Estados Unidos N° 10,357,489.

En una realización, el Compuesto 1, o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, tautómero, isotópologo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona en la composición farmacéutica en forma sólida. Se reivindica la sal de bromhidrato del Compuesto 1. Las formas sólidas del Compuesto 1, o un enantiómero, mezcla de enantiómeros, tautómero, isotópologo, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se han descrito en la Solicitud de Estados Unidos N° 16/737,739.

En una realización, la forma sólida es amorfa. En una realización, la forma sólida es cristalina. En una realización, la forma sólida es un hidrato. En una realización, la forma sólida es un anhidrato. En una realización, la forma sólida es un solvato. En una realización, la forma sólida no está solvatada.

Las formas sólidas pueden caracterizarse usando una serie de métodos conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, entre otros, la difracción de rayos X de cristal único, la difracción de rayos X en polvo (PXRD), la microscopía (por ejemplo, microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido (SEM)), el análisis térmico (por ejemplo, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis gravimétrico térmico (TGA) y microscopía de etapa caliente), sorción dinámica de vapor (DVS), espectroscopia (por ejemplo, infrarrojos, Raman y resonancia magnética nuclear) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El tamaño de las partículas y la distribución del tamaño de la forma sólida proporcionada en la presente pueden determinarse mediante métodos convencionales, como la técnica de dispersión de luz láser.

La composición farmacéutica comprende el Compuesto 1 (es decir, como base libre). Como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, "Compuesto 1" y "base libre del Compuesto 1" se usan indistintamente. En una realización, la base libre del Compuesto 1 es amorfa. En una realización, la base libre del Compuesto 1 es cristalina. En una realización, la base libre del Compuesto 1 es una mezcla de una o más de las formas amorfa y cristalina.

La composición farmacéutica comprende una sal del Compuesto 1. La sal es una sal de clorhidrato, una sal de mesilato, una sal de bromhidrato, una sal de besilato, una sal de glicolato, una sal de L-malato, una sal de napadisilato, una sal de sulfato, una sal de tosilato, una sal de oxalato, una sal de isetionato, una sal de maleato, una sal de fosfato, una sal de malonato, una sal de gentisato, una sal de L-tartrato, una sal de fumarato, una sal de citrato, una sal de R-mandelato, una sal de L-ascorbato, una sal de succinato, una sal de nitrato, una sal de salicilato, una sal de edisilato, una sal de ciclamato, una sal de esilato, una sal de D-glucuronato, una sal de 4-aminosalicilato, una sal de caproato, una sal de ciclamato, una sal de caprilato, una sal de canforato, una sal de D-aspartato o una sal de D-glutamato. En una realización, la sal del compuesto 1 es amorfa. En una realización, la sal del compuesto 1 es cristalina. En una realización, la sal del Compuesto 1 es una mezcla de una o más de las formas amorfa y cristalina. Se reivindica la sal de bromhidrato del Compuesto 1.

En una realización, la composición farmacéutica comprende una sal de bromhidrato del Compuesto 1.

No se reivindica la composición farmacéutica que comprende la Forma K de la base libre del Compuesto 1, la Forma K' de la base libre del Compuesto 1, o una forma intermedia entre la Forma K y la Forma K', o una mezcla de las mismas.

En una realización que no se reivindica, la Forma K es un hidrato canal de base libre del compuesto 1. En una realización que no se reivindica, la Forma K es un monohidrato de base libre del compuesto 1. En una realización que no se reivindica, la Forma K' es un hidrato deshidratado de la Forma K. En una realización que no se reivindica, sin estar limitados por ninguna teoría particular, la Forma K' se convierte en la Forma K con el aumento de la humedad, y la Forma K se convierte en la Forma K' con la disminución de la humedad. Por consiguiente, existen Formas intermedias entre la Forma K y la Forma K' dependiendo del grado de humedad. En una realización, la Forma K se convierte en la Forma K' cuando la actividad del agua no es mayor de aproximadamente 0,11. En una realización, la Forma K' se convierte en la Forma K cuando la actividad del agua no es menor de aproximadamente 0,17.

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende la Forma K, la Forma K' o una forma intermedia entre la Forma K y la Forma K', o una mezcla de las mismas, de base libre del Compuesto 1, caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 22,3 y 23,1° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 20,5 y 20,9° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3 y 23,1° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende la forma K de base libre del Compuesto 1, caracterizada por un patrón de XRPD que comprende además por lo menos un pico a aproximadamente 14,2, 18,6 o 20,3° 2 θ . En una

realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende la Forma K' de base libre del Compuesto 1, caracterizada por un patrón de XRPD que comprende además por lo menos un pico a aproximadamente 18,0 o 18,8° 2 θ .

5 En la FIG. 19 se muestra un patrón de XRPD representativo de la Forma K.

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 8,6, 10,8, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 17,3, 17,5, 18,2, 18,3, 18,6, 20,3, 20,5, 20,9, 21,8, 22,3, 22,5, 23,1, 24,5, 25,1, 25,7, 26,0, 27,4, 27,9, y 31,4° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 8,59, 10,78, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 17,26, 17,45, 18,21, 18,34, 18,62, 20,25, 20,47, 20,87, 21,79, 22,28, 22,45, 23,05, 24,54, 25,05, 25,67, 26,01, 27,43, 27,89, y 31,44° 2 θ . En una realización, la forma sólida se caracteriza por 3 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 5 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 7 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 9 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 11 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por todos los picos.

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 14,2, 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 20,5 y 20,9° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a aproximadamente 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 18,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 18,8° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,2, 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,8° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,21, 14,60, 18,21 y 18,34° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,28, 23,05 y 24,54° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,47 y 20,87° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 y 26,01° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,02° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,75° 2 θ ±0,04° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,2, 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,8° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,21, 14,60, 18,21 y 18,34° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,28, 23,05 y 24,54° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,47 y 20,87° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,59, 14,21, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 y 26,01° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,02° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,75° 2 θ ±0,02° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,2, 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,2, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ . En una realización, el patrón de

5

10

20

35

50

65

picos a aproximadamente 20,5 y 20,9° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a aproximadamente 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 18,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 18,8° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,2, 18,3 y 20,3° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,8° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,60, 18,21, 18,34 y 20,25° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,28, 23,05 y 24,54° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,47 y 20,87° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 y 26,01° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,02° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,75° 2 θ ±0,04° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,2, 18,3 y 20,3° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización que no se reivindica, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,8° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,60, 18,21, 18,34 y 20,25° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,28, 23,05 y 24,54° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,47 y 20,87° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 y 26,01° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,02° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,75° 2 θ ±0,02° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,2, 18,3 y 20,3° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,3, 23,1 y 24,5° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,5 y 20,9° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,6, 14,3, 14,6, 16,6, 18,2, 18,3, 20,3, 20,5, 20,9, 22,3, 23,1, 24,5 y 26,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,8° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,60, 18,21, 18,34 y 20,25° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 22,28, 23,05 y 24,54° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,47 y 20,87° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,59, 14,32, 14,60, 16,55, 18,21, 18,34, 20,25, 20,47, 20,87, 22,28, 23,05, 24,54 y 26,01° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,75° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de XRPD presentado en la **FIG. 19**.

En la **FIG. 20** se proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma K'.

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 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, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 8,7, 10,8, 14,4, 14,6, 16,6, 17,4, 17,5, 18,0, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 21,8, 22,4, 22,6, 23,2, 24,7, 25,2, 25,8, 26,2, 26,4, 27,5, 28,1, 31,7, y 38,4° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 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, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 8,65, 10,79, 14,36, 14,63, 16,55, 17,35, 17,53, 18,02, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 21,81, 22,36, 22,64, 23,19, 24,68, 25,20, 25,82, 26,17, 26,39, 27,54, 28,08, 31,69 y 38,41° 2 θ . En una realización, la forma sólida se caracteriza por 3 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por

8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 y 24,7° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 14,2° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 18,6° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a aproximadamente 20,3° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,3, 18,4 y 18,8° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,9, 22,4 y 23,2° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,6 y 20,5° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 y 24,7° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,2° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,6° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,3° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,63, 18,25, 18,40 y 18,75° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,92, 22,36 y 23,19° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,55 y 20,52° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 y 24,68° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,21° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,62° 2 θ ±0,04° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,25° 2 θ ±0,04° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,3, 18,4 y 18,8° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,9, 22,4 y 23,2° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,6 y 20,5° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 y 24,7° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,2° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,6° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,3° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,63, 18,25, 18,40 y 18,75° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,92, 22,36 y 23,19° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,55 y 20,52° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 y 24,68° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,21° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,62° 2 θ ±0,02° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,25° 2 θ ±0,02° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,6, 18,3, 18,4 y 18,8° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,9, 22,4 y 23,2° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,6 y 20,5° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,7, 14,4, 14,6, 16,6, 18,3, 18,4, 18,8, 20,5, 20,9, 22,4, 23,2 y 24,7° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,2° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,6° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,3° 2 θ . En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a 14,63, 18,25, 18,40 y 18,75° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 20,92, 22,36 y 23,19° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a 16,55 y 20,52° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a 8,65, 14,36, 14,63, 16,55, 18,25, 18,40, 18,75, 20,52, 20,92, 22,36, 23,19 y 24,68° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 14,21° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 18,62° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD no contiene un pico a 20,25° 2 θ .

En una realización que no se reivindica, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una base libre del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de XRPD presentado en la FIG. 20.

En una realización, sin querer estar limitados por ninguna teoría en particular, en comparación con la Forma K, los picos de XRPD de la Forma K' se desplazan ligeramente hacia valores de 2θ más altos, lo que sugiere que la Forma K' tiene una red ligeramente contraída.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende la Forma A de una sal de bromhidrato del Compuesto 1.

En una realización, la relación molar entre el compuesto 1 y el ácido bromhídrico en la Forma A es de aproximadamente 1:1. En una realización, la Forma A es una sal de monobromhidrato del Compuesto 1. En una realización, la Forma A es una forma no solvatada de una sal bromhidrato del Compuesto 1. En una realización, la

Forma A es un anhidrato de una sal de bromhidrato del Compuesto 1.

En la FIG. 21 se proporciona un patrón de XRPD representativo de la Forma A de una sal de bromhidrato del Compuesto 1.

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una sal de bromhidrato del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 14,4, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 18,8, 19,3, 20,2, 20,7, 22,4, 22,8, 23,3, 24,0, 26,0, 26,4, 26,9, 27,7, 28,5, 29,6, y 31,1° 2 θ . En una realización, la forma sólida se caracteriza por 3 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 5 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 7 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 9 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 11 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por todos los picos.

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una sal de bromhidrato del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por 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, o todos los picos localizados aproximadamente en las siguientes posiciones: 4,3, 10,3, 11,9, 12,8, 15,7, 15,9, 17,1, 17,2, 17,7, 18,8, 19,3, 19,5, 19,6, 20,2, 20,3, 20,7, 22,5, 22,8, 23,3, 23,9, 24,1, 26,0, 26,3, 26,8, 27,7, y 31,2° 2 θ . En una realización, la forma sólida se caracteriza por 3 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 5 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 7 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 9 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por 11 de los picos. En una realización, la forma sólida se caracteriza por todos los picos.

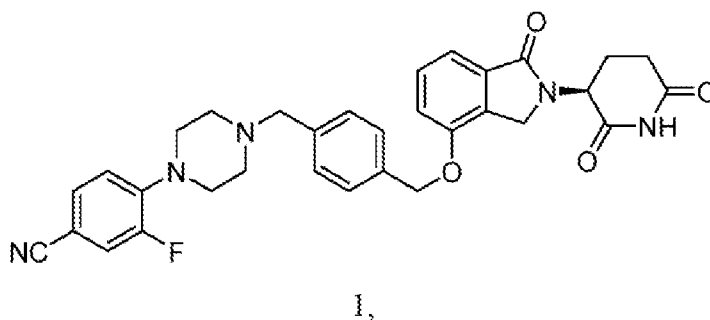
En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una sal de bromhidrato del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 10,3, 19,3 y 24,0° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 17,1 y 20,7° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende además picos a aproximadamente 12,8 y 15,6° 2 θ . En una realización, el patrón de XRPD comprende picos a aproximadamente 10,3, 12,8, 15,6, 15,9, 17,1, 17,6, 19,3, 20,7, 24,0 y 26,0° 2 θ .

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente comprende una sal de bromhidrato del Compuesto 1, que es una forma sólida caracterizada por un patrón de XRPD que coincide con el patrón de XRPD presentado en la FIG. 21.

En una realización, los patrones de XRPD se obtienen usando radiación Cu K α .

(b) composición farmacéutica de sal de bromhidrato del Compuesto 1

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1:



2) una mezcla de manitol y celulosa o una mezcla de manitol y almidón, 3) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 4) glicolato de almidón sódico (SSG), y 5) ácido esteárico.

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3% en peso; 2) un portador o diluyente en una cantidad de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 98% en peso; 3) HPMC en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso; 4) SSG en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 8% en peso; y en donde el portador o diluyente es una mezcla de manitol y celulosa o una mezcla de manitol y almidón.

En una realización, la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es una sal de bromhidrato cristalina del Compuesto

1. En una realización, la sal de bromhidrato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 10,3, 19,3 y 24,0° 2 θ .

En una realización, la cantidad de la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,5% en peso. En una realización, la cantidad de la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,16 a aproximadamente el 0,65% en peso.

En una realización, la cantidad de la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,05, aproximadamente el 0,06, aproximadamente el 0,07, aproximadamente el 0,08, aproximadamente el 0,09, aproximadamente el 0,1, aproximadamente el 0,11, aproximadamente el 0,12, aproximadamente el 0,13, aproximadamente el 0,14, aproximadamente el 0,15, aproximadamente el 0,16, aproximadamente el 0,17, aproximadamente el 0,18, aproximadamente el 0,19, aproximadamente el 0,2, aproximadamente el 0,25, aproximadamente el 0,3, aproximadamente el 0,35, aproximadamente el 0,4, aproximadamente el 0,45, aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 0,55, aproximadamente el 0,6, aproximadamente el 0,65, aproximadamente el 0,7, aproximadamente el 0,75, aproximadamente el 0,8, aproximadamente el 0,85, aproximadamente el 0,9, aproximadamente el 0,95, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,1, aproximadamente el 1,2, aproximadamente el 1,3, aproximadamente el 1,4, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 1,6, aproximadamente el 1,7, aproximadamente el 1,8, aproximadamente el 1,9, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,1, aproximadamente el 2,2, aproximadamente el 2,3, aproximadamente el 2,4, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 2,6, aproximadamente el 2,7, aproximadamente el 2,8, aproximadamente el 2,9, o aproximadamente el 3% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,16% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,65% en peso.

En una realización, el componente 2) es una mezcla de manitol y celulosa. En una realización, la celulosa es celulosa microcristalina (MCC).

En una realización, el componente 2) es una mezcla de manitol y almidón. En una realización, el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y celulosa o la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 98% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y celulosa o la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 90% en peso. En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y celulosa o la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 86% en peso.

En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y celulosa o la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 70, aproximadamente el 71, aproximadamente el 72, aproximadamente el 73, aproximadamente el 74, aproximadamente el 75, aproximadamente el 76, aproximadamente el 77, aproximadamente el 78, aproximadamente el 79, aproximadamente el 80, aproximadamente el 80,5, aproximadamente el 81, aproximadamente el 81,5, aproximadamente el 82, aproximadamente el 82,5, aproximadamente el 83, aproximadamente el 83,5, aproximadamente el 84, aproximadamente el 84,5, aproximadamente el 85, aproximadamente el 85,5, aproximadamente el 86, aproximadamente el 86,5, aproximadamente el 87, aproximadamente el 87,5, aproximadamente el 88, aproximadamente el 88,5, aproximadamente el 89, aproximadamente el 89,5, aproximadamente el 90, aproximadamente el 91, aproximadamente el 92, aproximadamente el 93, aproximadamente el 94, aproximadamente el 95, aproximadamente el 96, aproximadamente el 97, o aproximadamente el 98% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 85% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 86% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 85,35% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 85,84% en peso.

En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 93% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35% en peso. En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso. En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 65 a aproximadamente el 66% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 20% en peso.

En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 35, aproximadamente el 40, aproximadamente el 45, aproximadamente el 50, aproximadamente el 55, aproximadamente el 60, aproximadamente el 61, aproximadamente el 62, aproximadamente el 63, aproximadamente el 64, aproximadamente el 65, aproximadamente el 66, aproximadamente el 67, aproximadamente el 68, aproximadamente el 69, aproximadamente el 70, aproximadamente el 75, aproximadamente el 80, aproximadamente el 85, aproximadamente el 90, o aproximadamente el 93% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 65,35% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 65,84% en peso.

En una realización, la cantidad de celulosa es de aproximadamente el 5, aproximadamente el 10, aproximadamente el 15, aproximadamente el 16, aproximadamente el 17, aproximadamente el 18, aproximadamente el 19, aproximadamente el 20, aproximadamente el 21, aproximadamente el 22, aproximadamente el 23, aproximadamente el 24, aproximadamente el 25, aproximadamente el 30, o aproximadamente el 35% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 20% en peso.

En una realización, la cantidad de almidón es de aproximadamente el 5, aproximadamente el 10, aproximadamente el 15, aproximadamente el 16, aproximadamente el 17, aproximadamente el 18, aproximadamente el 19, aproximadamente el 20, aproximadamente el 21, aproximadamente el 22, aproximadamente el 23, aproximadamente el 24, aproximadamente el 25, aproximadamente el 30 o aproximadamente el 35% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 20% en peso.

En una realización, la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En una realización, la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1:15. En una realización, la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:1,7 a aproximadamente 1:8. En una realización, la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4. En una realización, la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:3,3.

En una realización, la HPMC es HPMC E5.

En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 9% en peso. En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 8% en peso. En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7% en peso. En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso.

En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 4, aproximadamente el 4,5, aproximadamente el 5, aproximadamente el 5,5, aproximadamente el 6, aproximadamente el 6,5, aproximadamente el 7, aproximadamente el 7,5, aproximadamente el 8, aproximadamente el 8,5, aproximadamente el 9, aproximadamente el 9,5, o aproximadamente el 10% en peso. En una realización, la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 5% en peso.

En una realización, el SSG es un SSG de pH bajo.

En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 9% en peso. En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 8% en peso. En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7% en peso. En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso.

En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 4, aproximadamente el 4,5, aproximadamente el 5, aproximadamente el 5,5, aproximadamente el 6, aproximadamente el 6,5, aproximadamente el 7, aproximadamente el 7,5, aproximadamente el 8, aproximadamente el 8,5, aproximadamente el 9, aproximadamente el 9,5, o aproximadamente el 10% en peso. En una realización, la cantidad de SSG es de aproximadamente el 5% en peso.

En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH (por ejemplo, el pH de la lechada) de aproximadamente 4,2 a aproximadamente 5,8. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 4,8. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 4,7. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,5. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,6. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,7.

En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 8% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 7% en peso. En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 6% en peso. En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 5% en peso.

En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 1,

aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 4, aproximadamente el 4,5, aproximadamente el 5, aproximadamente el 5,5, aproximadamente el 6, aproximadamente el 6,5, aproximadamente el 7, aproximadamente el 7,5, o aproximadamente el 8% en peso. En una realización, la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 4% en peso.

En una realización, la composición farmacéutica tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D10 de aproximadamente 15 a aproximadamente 100 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D10 de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D50 de aproximadamente 80 a aproximadamente 250 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D50 de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D90 de aproximadamente 180 a aproximadamente 650 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D90 de aproximadamente 280 a aproximadamente 650 μM .

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica, que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma A) en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 0,2% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 64 a aproximadamente el 67% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 19 a aproximadamente el 21% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso; 4) SSG de bajo pH en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 5% en peso. En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma A) en una cantidad de aproximadamente el 0,16% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 65,84% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; 4) SSG de pH bajo en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 70 a aproximadamente 280 mg, y en una realización, proporciona una potencia de dosis equivalente a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,4 mg del Compuesto 1 (base libre). En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 70 mg. En una realización, la composición farmacéutica está contenida en una cápsula de tamaño 4. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 140 mg. En una realización, la composición farmacéutica está contenida en una cápsula de tamaño 2. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 210 mg. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 280 mg.

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica, que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma A) en una cantidad de aproximadamente el 0,6 a aproximadamente el 0,7% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 64 a aproximadamente el 67% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 19 a aproximadamente el 21% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso; 4) SSG de bajo pH en una cantidad de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 6% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 5% en peso. En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma A) en una cantidad de aproximadamente el 0,65% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 65,35% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; 4) SSG de pH bajo en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 70 a aproximadamente 280 mg, y en una realización, proporciona una potencia de dosis equivalente a de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 1,6 mg del Compuesto 1 (base libre). En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 70 mg. En una realización, la composición farmacéutica está contenida en una cápsula de tamaño 3. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 140 mg. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 210 mg. En una realización, la composición farmacéutica tiene un peso total de aproximadamente 280 mg.

En una realización, el Compuesto 1 es un Compuesto 1 cristalino. En una realización, el Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 14,6, 18,2 y 18,3° 2 θ .

En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 4% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 2% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,13 a aproximadamente el 1,33% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,13 a aproximadamente el 0,27% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,27 a aproximadamente el 0,5% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 0,67% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto

1 es de aproximadamente el 0,67 a aproximadamente el 1,33% en peso. En una realización, la cantidad de Compuesto 1 es de aproximadamente el 1,33 a aproximadamente el 2,67% en peso.

En una realización, la cantidad de compuesto 1 es de aproximadamente el 0,05, aproximadamente el 0,06, aproximadamente el 0,07, aproximadamente el 0,08, aproximadamente el 0,09, aproximadamente el 0,1, aproximadamente el 0,11, aproximadamente el 0,12, aproximadamente el 0,13, aproximadamente el 0,14, aproximadamente el 0,15, aproximadamente el 0,16, aproximadamente el 0,17, aproximadamente el 0,18, aproximadamente el 0,19, aproximadamente el 0,2, aproximadamente el 0,25, aproximadamente el 0,3, aproximadamente el 0,35, aproximadamente el 0,4, aproximadamente el 0,45, aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 0,55, aproximadamente el 0,6, aproximadamente el 0,65, aproximadamente el 0,7, aproximadamente el 0,75, aproximadamente el 0,8, aproximadamente el 0,85, aproximadamente el 0,9, aproximadamente el 0,95, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,1, aproximadamente el 1,2, aproximadamente el 1,3, aproximadamente el 1,4, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 1,6, aproximadamente el 1,7, aproximadamente el 1,8, aproximadamente el 1,9, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,1, aproximadamente el 2,2, aproximadamente el 2,3, aproximadamente el 2,4, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 2,6, aproximadamente el 2,7, aproximadamente el 2,8, aproximadamente el 2,9, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,1, aproximadamente el 3,2, aproximadamente el 3,3, aproximadamente el 3,4, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 3,6, aproximadamente el 3,7, aproximadamente el 3,8, aproximadamente el 3,9, o aproximadamente el 4% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,13% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,27% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,5% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 0,67% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 1,33% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 2,67% en peso.

En una realización, el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99,5% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 95 a aproximadamente el 99% en peso. En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 97 a aproximadamente el 99% en peso.

En una realización, la cantidad de la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 90, aproximadamente el 90,5, aproximadamente el 91, aproximadamente el 91,5, aproximadamente el 92, aproximadamente el 92,5, aproximadamente el 93, aproximadamente el 93,5, aproximadamente el 94, aproximadamente el 94,5, aproximadamente el 95, aproximadamente el 95,5, aproximadamente el 96, aproximadamente el 96,5, aproximadamente el 97, aproximadamente el 97,5, aproximadamente el 97,6, aproximadamente el 97,7, aproximadamente el 97,8, aproximadamente el 97,9, aproximadamente el 98, aproximadamente el 98,1, aproximadamente el 98,2, aproximadamente el 98,3, aproximadamente el 98,4, aproximadamente el 98,5, aproximadamente el 98,6, aproximadamente el 98,7, aproximadamente el 98,8, aproximadamente el 98,9, aproximadamente el 99, o aproximadamente el 99,5% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 98% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 99% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 97,67% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 98,5% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 98,73% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 98,87% en peso.

En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 60 a aproximadamente el 89% en peso, y la cantidad de almidón es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso. En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 77 a aproximadamente el 79% en peso, y la cantidad de almidón es de aproximadamente el 20% en peso.

En una realización, la cantidad de manitol es de aproximadamente el 60, aproximadamente el 65, aproximadamente el 70, aproximadamente el 71, aproximadamente el 72, aproximadamente el 73, aproximadamente el 74, aproximadamente el 75, aproximadamente el 76, aproximadamente el 77, aproximadamente el 78, aproximadamente el 79, aproximadamente el 80, aproximadamente el 81, aproximadamente el 82, aproximadamente el 83, aproximadamente el 84, aproximadamente el 85, o aproximadamente el 89% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 78% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 79% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 77,67% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 78,5% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 78,73% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente el 78,87% en peso.

En una realización, la cantidad de almidón es de aproximadamente el 10, aproximadamente el 15, aproximadamente el 16, aproximadamente el 17, aproximadamente el 18, aproximadamente el 19, aproximadamente el 20, aproximadamente el 21, aproximadamente el 22, aproximadamente el 23, aproximadamente el 24, aproximadamente el 25, o aproximadamente el 30% en peso. En una realización, la cantidad es de aproximadamente

el 20% en peso.

En una realización, la relación en peso entre el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:9. En una realización, la relación en peso entre el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:6. En una realización, la relación en peso entre el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4,5. En una realización, la relación en peso entre el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:3,9.

En una realización, la cantidad de fumarato de estearilo sódico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de fumarato de estearilo sódico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 3% en peso. En una realización, la cantidad de fumarato de estearilo sódico es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 2% en peso.

En una realización, la cantidad de fumarato de estearilo sódico es de aproximadamente el 0,1, aproximadamente el 0,2, aproximadamente el 0,3, aproximadamente el 0,4, aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 0,6, aproximadamente el 0,7, aproximadamente el 0,8, aproximadamente el 0,9, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,1, aproximadamente el 1,2, aproximadamente el 1,3, aproximadamente el 1,4, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 1,6, aproximadamente el 1,7, aproximadamente el 1,8, aproximadamente el 1,9, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,1, aproximadamente el 2,2, aproximadamente el 2,3, aproximadamente el 2,4, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 2,6, aproximadamente el 2,7, aproximadamente el 2,8, aproximadamente el 2,9, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 4, aproximadamente el 4,5, o aproximadamente el 5% en peso. En una realización, la cantidad de fumarato de estearilo sódico es de aproximadamente el 1% en peso.

En una realización, la composición farmacéutica no contiene ácido fumárico.

En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% en peso (del peso total de la composición farmacéutica). En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 6% en peso. En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 4% en peso. En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 3% en peso.

En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 0,1, aproximadamente el 0,5, aproximadamente el 1, aproximadamente el 1,5, aproximadamente el 2, aproximadamente el 2,5, aproximadamente el 3, aproximadamente el 3,5, aproximadamente el 4, aproximadamente el 4,5, aproximadamente el 5, aproximadamente el 5,5, aproximadamente el 6, aproximadamente el 6,5, aproximadamente el 7, aproximadamente el 7,5, aproximadamente el 8, aproximadamente el 8,5, aproximadamente el 9, aproximadamente el 9,5 o aproximadamente el 10% en peso. En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 1% en peso. En una realización, la cantidad de ácido fumárico es de aproximadamente el 3% en peso.

En una realización, la composición farmacéutica tiene un pH (por ejemplo, el pH de la lechada) de aproximadamente 2,1 a aproximadamente 8,7. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 4,8. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 4,8. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 4,7. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,5. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,6. En una realización, el pH es de aproximadamente 4,7.

En una realización, la composición farmacéutica tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 a aproximadamente 250 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 120 a aproximadamente 200 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D10 de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D10 de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D50 de aproximadamente 110 a aproximadamente 280 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D50 de aproximadamente 130 a aproximadamente 250 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D90 de aproximadamente 240 a aproximadamente 580 μM . En una realización, la composición farmacéutica tiene un D90 de aproximadamente 350 a aproximadamente 560 μM .

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales. Los excipientes adicionales incluyen, entre otros, agentes humectantes, solubilizantes, estabilizadores de la cristalización, antiadherentes e inhibidores de la precipitación.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden además opcionalmente uno o más polisorbatos (por ejemplo, Tween 80), poloxámero (por ejemplo, Poloxamer 188), lauril sulfato de sodio (SLS), HPBCD, VitE-TPGS, HPMCAS (por ejemplo, HPMCAS-LF), HPMC (por ejemplo, HPMC E3), PVP (por ejemplo, PVP VA64 o PVP K30), HPC (por ejemplo, HPC EXF) y talco.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan en una cápsula. En una realización, la cápsula es una cápsula de HPMC. En una realización, la cápsula es una cápsula de gelatina.

Típicamente, las composiciones se formulan para la administración de dosificaciones individuales. Para formular una composición, la fracción en peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o mezcla de otro modo en un vehículo seleccionado a una concentración eficaz de tal manera que se alivie o mejore la afección tratada. Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente incluyen cualquiera de los portadores conocidos por los expertos en la técnica por ser adecuados para el modo de administración particular.

Además, los compuestos pueden formularse como el único ingrediente farmacéuticamente activo de la composición o pueden combinarse con otros ingredientes activos. Las suspensiones liposomales, incluyendo los liposomas dirigidos a tejidos, como los liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposomas pueden prepararse como se conoce en la técnica. Brevemente, los liposomas como las vesículas multilamelares (MLV) pueden formarse secando fosfatidil colina de huevo y fosfatidil serina de cerebro (proporción molar 7:3) en el interior de un matraz. Se añade una solución de un compuesto proporcionado en la presente en solución salina tamponada con fosfato que carece de cationes divalentes (PBS) y se agita el matraz hasta que se dispersa la película lipídica. Las vesículas resultantes se lavan para eliminar el compuesto no encapsulado, se centrifugan y se vuelven a suspender en PBS.

El compuesto activo se incluye en el portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente probando los compuestos en sistemas in vitro e in vivo descritos en la presente y extrapolando a partir de ellos las dosis para seres humanos.

La concentración del compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las tasas de absorción, distribución tisular, inactivación, metabolismo y excreción del compuesto activo, las características fisicoquímicas del compuesto, el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad que se administra es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas del cáncer, incluyendo los tumores sólidos y los tumores hematógenos.

Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril, como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetil acetamida u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden presentarse en ampollas, plumas, jeringuillas desechables o viales monodosis o multidosis hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado.

En los casos en los que los compuestos presentan una solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, entre otros, el uso de cosolventes, como el dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de surfactantes, como TWEEN®, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Después del mezclado o adición del compuesto o compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección tratada y puede determinarse empíricamente.

Las composiciones farmacéuticas se proporcionan para su administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de agua y aceite que contienen cantidades adecuadas de los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos farmacéuticamente terapéuticamente activos y las sales de los mismos se formulan y administran en formas de dosificación unitarias o múltiples. Las formas de dosificación unitarias, como se usan en la presente, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosis unitarias son las ampollas y jeringuillas y los comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosis múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en

un único recipiente para ser administradas en forma de dosis unitarias segregadas. Ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen los viales, los frascos de comprimidos o cápsulas o los frascos de pintas o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiple es un múltiplo de dosis unitarias que no están segregadas en el envase.

Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contengan el ingrediente activo en un intervalo del 0,005% al 100%, con el resto constituido por un portador no tóxico. Para la administración oral, se forma una composición no tóxica farmacéuticamente aceptable mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente como, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio o sacarina sódica. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos y formulaciones de liberación sostenida como, entre otras, implantes y sistemas de administración microencapsulados, y polímeros biodegradables y biocompatibles como colágeno, etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los métodos de preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos activos o las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse con portadores que protejan al compuesto frente a una rápida eliminación del cuerpo, como formulaciones o recubrimientos de liberación prolongada.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas. Los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describen en la presente, también pueden administrarse ventajosamente con propósitos terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico conocido en la técnica general por su valor en el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones médicas mencionadas en la presente con anterioridad, como enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Debe entenderse que dicha terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento proporcionados en la presente.

(e) Proceso de elaboración de las formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas (formas de dosificación) proporcionadas en la presente pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen el paso de asociar el principio activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (por ejemplo, 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 (por ejemplo, empleando procesos de compactación por rodillos (RC), HSWG, compactación y/o encapsulación). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Una forma de dosificación proporcionada en la presente puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida libre, como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente como antes y/o un agente surfactante o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosificación proporcionadas en la presente puede realizarse usando cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa, alginato cálcico o gelatina.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos y los excipientes se mezclan directamente y se cargan, por ejemplo, en una cápsula, o se comprimen directamente en comprimidos. En ciertos casos una forma de dosificación de mezcla directa puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compactada (por ejemplo, compactada con rodillo). En algunas realizaciones, una forma de dosificación de mezcla directa puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compactada (por ejemplo, compactada con rodillo), ya que un proceso de mezcla directa puede dar como resultado una mejor estabilidad para las moléculas que son sensibles a la degradación por tensión mecánica (por ejemplo, compactación). En algunas realizaciones, la mezcla directa también ayuda a minimizar la degradación del ingrediente activo.

En algunas realizaciones, un proceso de compactación con rodillos implica mezclar los ingredientes intragranulares en un mezclador, desaglomerar usando un comil, y pasar por el compactador de rodillos y el molino para producir los gránulos. En el proceso de compactación con rodillos, el material compactado se muele a menudo en partículas más pequeñas para su posterior procesamiento. El objetivo de este paso en la fabricación es reducir el tamaño de las partículas del material. A continuación, el material molido se mezcla con otros ingredientes antes de fabricar la forma de dosificación final.

En algunas realizaciones, un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento (HSWG) implica el premezclado de los ingredientes intragranulares, la adición de agua con el mezclado, la masificación húmeda, el secado en lecho fluidizado, la molienda conjunta, la lubricación final y la encapsulación.

Para ciertos principios activos, en particular para un compuesto con baja solubilidad, el tamaño de las partículas del ingrediente activo se reduce a un polvo fino para ayudar a aumentar la tasa de solubilización del ingrediente activo. El aumento de la tasa de solubilización es a menudo necesario para que el ingrediente 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 ciertas características que hagan que los ingredientes sean adecuados para el proceso de mezcla directa. Ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una realización, por lo tanto, se proporciona en la presente el uso de, y composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características, que hacen que la mezcla resultante sea adecuada para el proceso de mezcla directa, por ejemplo, buenas características de flujo.

6.3 Composiciones para su uso en los métodos

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica proporcionada en la presente para su uso en un método de tratamiento del mieloma múltiple, en donde el método comprende administrar dicha composición farmacéutica a un paciente

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica proporcionada en la presente para su uso en un método para prevenir el mieloma múltiple, en donde el método comprende administrar dicho compuesto a un paciente.

En una realización, se proporciona en la presente una composición farmacéutica proporcionada en la presente para su uso en un método de gestionar el mieloma múltiple, en donde el método comprende administrar dicho compuesto a un paciente.

En una realización que no se reivindica, también se proporcionan en la presente métodos para inducir una respuesta terapéutica evaluada con los Criterios Internacionales Uniformes de Respuesta para Mieloma Múltiple (IURC) (consultar Durie B G M, Harousseau J-L, Miguel J S, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7) de un paciente, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr una respuesta completa estricta, una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena, según lo determinado por los Criterios Internacionales Uniformes de Respuesta para Mieloma Múltiple (IURC) en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de eventos, el tiempo hasta la progresión o la supervivencia libre de enfermedad en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento de la supervivencia global en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento de la supervivencia libre de progresión en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento de la supervivencia libre de eventos en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento del tiempo hasta la progresión en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente con mieloma múltiple. En una realización que no se reivindica, se proporcionan en la presente métodos para lograr un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en un paciente, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente que tiene mieloma múltiple.

También se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar a pacientes que han sido tratados previamente para el mieloma múltiple pero que no han respondido a las terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. También se incluyen métodos para tratar a pacientes que se han sometido a cirugía para intentar tratar el mieloma múltiple, así como a pacientes que no lo han hecho. También se proporcionan en la presente métodos para tratar a pacientes que se han sometido previamente a una terapia de trasplante, así como a aquellos que no lo han hecho.

Las composiciones para su uso en los métodos proporcionados en la presente incluyen el tratamiento del mieloma múltiple en recaída, refractario o resistente. Los métodos proporcionados en la presente incluyen la prevención del mieloma múltiple en recaída, refractario o resistente. Los métodos proporcionados en la presente incluyen la gestión del mieloma múltiple en recaída, refractario o resistente. En algunas de tales realizaciones, el mieloma es un mieloma múltiple primario, secundario, terciario, cuádruple o quintuplicemente recidivante. En una realización, los métodos proporcionados en la presente reducen, mantienen o eliminan la enfermedad residual mínima

(MRD). En una realización, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, la prevención o la gestión de varios tipos de mieloma múltiple, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), el mieloma múltiple de riesgo bajo, de riesgo intermedio y de riesgo alto, el mieloma múltiple de diagnóstico reciente (incluyendo el mieloma múltiple de diagnóstico reciente de riesgo bajo, de riesgo intermedio y de riesgo alto), el mieloma múltiple apto para trasplante y el mieloma múltiple no apto para trasplante, mieloma múltiple latente (indolente) (incluyendo mieloma múltiple latente de riesgo bajo, de riesgo intermedio y de riesgo alto), mieloma múltiple activo, plasmocitoma solitario, plasmocitoma extramedular, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple del sistema nervioso central, mieloma de cadena ligera, mieloma no secretor, mieloma de inmunoglobulina D y mieloma de inmunoglobulina E, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En otra realización, los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento, la prevención o gestión del mieloma múltiple caracterizado por anomalías genéticas, como translocaciones de Ciclina D (por ejemplo, t(11;14)(q13;q32); t(6;14)(p21;q32); t(12;14)(p13;q32); o t(6;20);), translocaciones de MMSET (por ejemplo, t(4;14)(p16;q32)); translocaciones de MAF (por ejemplo, t(14;16)(q32;q32); t(20;22); t(16; 22)(q11;q13); o t(14;20)(q32;q11)); u otros factores cromosómicos (por ejemplo, delección de 17p13, o cromosoma 13; del(17/17p), no hiperdiploidía, y ganancia(1q)), mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente.

En algunas realizaciones, las composiciones para su uso en los métodos comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de inducción. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de consolidación. En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de mantenimiento.

En una realización particular de las composiciones para su uso en los métodos descritos en la presente, el mieloma múltiple es una leucemia de células plasmáticas.

En una realización de las composiciones para su uso en los métodos descritos en la presente, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple de alto riesgo. En algunas de tales realizaciones, el mieloma múltiple de alto riesgo es recidivante o refractario. En una realización, el mieloma múltiple de alto riesgo es un mieloma múltiple que ha recaído en el plazo de 12 meses desde el primer tratamiento. En otra realización más, el mieloma múltiple de alto riesgo es un mieloma múltiple caracterizado por anomalías genéticas, por ejemplo, una o más de del(17/17p) y t(14;16)(q32;q32). En algunas de tales realizaciones, el mieloma múltiple de alto riesgo es recidivante o refractario a uno, dos o tres tratamientos anteriores.

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación p53. En una realización, la mutación p53 es una mutación Q331. En una realización, la mutación p53 es una mutación R273H. En una realización, la mutación p53 es una mutación K132. En una realización, la mutación p53 es una mutación K132N. En una realización, la mutación p53 es una mutación R337. En una realización, la mutación p53 es una mutación R337L. En una realización, la mutación p53 es una mutación W146. En una realización, la mutación p53 es una mutación S261. En una realización, la mutación p53 es una mutación S261T. En una realización, la mutación p53 es una mutación E286. En una realización, la mutación p53 es una mutación E286K. En una realización, la mutación p53 es una mutación R175. En una realización, la mutación p53 es una mutación R175H. En una realización, la mutación p53 es una mutación E258. En una realización, la mutación p53 es una mutación E258K. En una realización, la mutación p53 es una mutación A161. En una realización, la mutación p53 es una mutación A161T.

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la delección homocigota de p53. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la delección homocigota de p53 de tipo salvaje.

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por p53 de tipo salvaje.

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de uno o más impulsores oncogénicos. En una realización, el uno o más impulsores oncogénicos se seleccionan del grupo que consiste en C-MAF, MAFB, FGFR3, MMset, Ciclina D1 y Ciclina D. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de C-MAF. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de MAFB. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de FGFR3 y MMset. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de C-MAF, FGFR3 y MMset. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de Ciclina D1. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de MAFB y Ciclina D1. En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la activación de la ciclina D.

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una o más translocaciones cromosómicas. En una realización, la translocación cromosómica es t(14;16). En una realización, la translocación cromosómica es t(14;20). En una realización, la translocación cromosómica es t(4;14). En una realización, las translocaciones cromosómicas son t(4;14) y t(14;16). En una realización, la translocación cromosómica es t(11;14). En una realización, la translocación cromosómica es t(6;20). En una realización, la translocación cromosómica es t(20;22). En una

realización, las translocaciones cromosómicas son t(6;20) y t(20;22). En una realización, la translocación cromosómica es t(16;22). En una realización, las translocaciones cromosómicas son t(14;16) y t(16;22). En una realización, las translocaciones cromosómicas son t(14;20) y t(11;14).

En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación Q331 de p53, por la activación de C-MAF y por una translocación cromosómica en t(14;16). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una delección homocigota de p53, por la activación de C-MAF y por una translocación cromosómica en t(14;16). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación K132N de p53, por la activación de MAFB y por una translocación cromosómica en t(14;20). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por p53 de tipo salvaje, por la activación de FGFR3 y MMset, y por una translocación cromosómica en t(4;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por p53 de tipo salvaje, por la activación de C-MAF y por una translocación cromosómica en t(14;16). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una delección homocigota de p53, por la activación de FGFR3, MMset y C-MAF, y por translocaciones cromosómicas en t(4;14) y t(14;16). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por la delección homocigota de p53, por la activación de Ciclina D1, y por una translocación cromosómica en t(11;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación R337L de p53, por la activación de Ciclina D1 y por una translocación cromosómica en t(11;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación W146 de p53, por la activación de FGFR3 y MMset, y por una translocación cromosómica en t(4;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación S261T de p53, por la activación de MAFB, y por translocaciones cromosómicas en t(6;20) y t(20;22). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación E286K de p53, por la activación de FGFR3 y MMset, y por una translocación cromosómica en t(4;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación R175H de p53, por la activación de FGFR3 y MMset, y por una translocación cromosómica en t(4;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación E258K de p53, por la activación de C-MAF, y por translocaciones cromosómicas en t(14;16) y t(16;22). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por p53 de tipo salvaje, por la activación de MAFB y Ciclina D1, y por translocaciones cromosómicas en t(14;20) y t(11;14). En una realización, el mieloma múltiple se caracteriza por una mutación A161T de p53, por la activación de Ciclina D, y por una translocación cromosómica en t(11;14).

En algunas realizaciones de las composiciones para su uso en los métodos descritos en la presente, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple recién diagnosticado apto para trasplante. En otra realización, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple recién diagnosticado no apto para trasplante.

En otras realizaciones más, el mieloma múltiple se caracteriza por una progresión temprana (por ejemplo, menos de 12 meses) después del tratamiento inicial. En otras realizaciones más, el mieloma múltiple se caracteriza por una progresión temprana (por ejemplo, menos de 12 meses) después de un trasplante autólogo de células madre. En otra realización, el mieloma múltiple es refractario a la lenalidomida. En otra realización, el mieloma múltiple es refractario a la pomalidomida. En algunas de tales realizaciones, se predice que el mieloma múltiple es refractario a la pomalidomida (por ejemplo, por caracterización molecular). En otra realización, el mieloma múltiple es recidivante o refractario a 3 o más tratamientos y fue expuesto a un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib o marizomib) y a un compuesto inmunomodulador (por ejemplo talidomida, lenalidomida, pomalidomida, iberdomida o avadomida), o es doblemente refractario a un inhibidor del proteasoma y a un compuesto inmunomodulador. En otras realizaciones más, el mieloma múltiple es recidivante o refractario a 3 o más terapias previas que incluyen, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal de CD38 (mAb CD38, por ejemplo, daratumumab o isatuximab), un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib o marizomib) y un compuesto inmunomodulador (por ejemplo, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, iberdomida o avadomida) o doble refractario a un inhibidor del proteasoma o a un compuesto inmunomodulador y a un mAb CD38. En otras realizaciones más, el mieloma múltiple es triplemente refractario, por ejemplo, el mieloma múltiple es refractario a un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib o marizomib), a un compuesto inmunomodulador (por ejemplo talidomida, lenalidomida, pomalidomida, iberdomida o avadomida) y a otro agente activo, como se describe en la presente.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir y/o gestionar el mieloma múltiple, incluyendo el mieloma múltiple recidivante/refractario en pacientes con función renal deteriorada o un síntoma de la misma, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente con mieloma múltiple recidivante/refractario con función renal deteriorada.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir y/o gestionar el mieloma múltiple, incluyendo el mieloma múltiple recidivante o refractario en pacientes frágiles o un síntoma del mismo, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a un paciente frágil con mieloma múltiple. En algunas de tales realizaciones, el paciente frágil se caracteriza por no ser apto para la terapia de inducción, o por intolerancia al tratamiento con dexametasona. En algunas de tales realizaciones, el paciente frágil es anciano, por ejemplo, mayor de 65 años.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde el mieloma múltiple es mieloma múltiple de cuarta línea recidivante/refractario.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de inducción, en donde el mieloma múltiple es un mieloma múltiple recién diagnosticado y apto para trasplante.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de mantenimiento después de otra terapia o trasplante, en donde el mieloma múltiple es mieloma múltiple recién diagnosticado, apto para el trasplante antes de la otra terapia o trasplante.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente como terapia de mantenimiento después de otra terapia o trasplante. En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es un mieloma múltiple recién diagnosticado, elegible para trasplante antes de la otra terapia y/o trasplante. En algunas realizaciones, la otra terapia previa al trasplante es el tratamiento con quimioterapia o el Compuesto 1.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde el mieloma múltiple es un mieloma múltiple de alto riesgo, que es recidivante o refractario a uno, dos o tres tratamientos anteriores.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para su uso en métodos para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente, en donde el mieloma múltiple es un mieloma múltiple recién diagnosticado y apto para trasplante.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 mg al día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,25 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 mg al día, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,25 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mg al día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg al día, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 mg al día, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 mg al día. En una realización, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del Compuesto 1 es de aproximadamente 0,1 mg al día a aproximadamente 0,4 mg al día.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20 o aproximadamente 25 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6 o aproximadamente 0,7 mg al día.

En una realización, el intervalo de dosis diaria recomendada del Compuesto 1 para las afecciones descritas en la presente se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 25 mg al día, preferiblemente administrado como una dosis única una vez al día, o en dosis divididas a lo largo de un día. En otras realizaciones, la dosificación varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg al día. Las dosis específicas al día incluyen 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 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 o 25 mg al día. Dosis más específicas al día incluyen 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5 mg al día.

En una realización específica, la dosificación inicial recomendada puede ser de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 o 25 mg al día. En otra realización, la dosificación inicial recomendada puede ser de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5 mg al día. La dosis puede aumentarse a 1, 2, 3, 4 o 5 mg al día.

En ciertas realizaciones, la cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 4 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,05 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,04 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,03 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,02 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,01 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,005 mg/kg/día.

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

En ciertas realizaciones, el paciente que se va a tratar con una de las composiciones para su uso en los métodos proporcionados en la presente no ha sido tratado con una terapia de mieloma múltiple antes de la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En ciertas realizaciones, el paciente que va a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en la presente ha sido tratado con una terapia contra el mieloma múltiple antes de la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En ciertas realizaciones, el paciente que va a ser tratado con uno de los métodos proporcionados en la presente ha desarrollado resistencia farmacológica a la terapia contra el mieloma múltiple. En algunas de tales realizaciones, el paciente ha desarrollado resistencia a una, dos o tres terapias contra el mieloma múltiple, en donde las terapias se seleccionan de un anticuerpo monoclonal de CD38 (mAb CD38, por ejemplo, daratumumab o isatuximab), un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib o marizomib) y un compuesto inmunomodulador (por ejemplo, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, iberdomida o avadomida).

Las composiciones para su uso en los métodos proporcionados en la presente abarcan el tratamiento de un paciente independientemente de su edad. En algunas realizaciones, el sujeto tiene 18 años o más. En otras realizaciones, el sujeto tiene más de 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 o 70 años. En otras realizaciones, el sujeto tiene menos de 65 años. En otras realizaciones, el sujeto tiene más de 65 años. En una realización, el sujeto es un sujeto anciano con mieloma múltiple, como un sujeto mayor de 65 años. En una realización, el sujeto es un sujeto anciano con mieloma múltiple, como un sujeto mayor de 75 años.

Dependiendo del estado de la enfermedad a tratar y de la condición del sujeto, una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede administrarse por vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalatoria, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). Una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede formularse, sola 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, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra por vía oral. En otra realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra por vía parenteral. En otra realización más, la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa.

Una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede administrarse como una dosis única, por ejemplo, una única inyección en bolo, o comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo, por ejemplo, infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en bolo divididas a lo largo del tiempo. Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una enfermedad o regresión estables, o hasta que el paciente experimente una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La enfermedad estable o la ausencia de la misma se determina mediante métodos conocidos en la técnica, como la evaluación de los síntomas del paciente, la exploración física, la visualización del tumor que se ha visualizado mediante rayos X, TAC, PET o RMN y otras modalidades de evaluación comúnmente aceptadas.

Una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede administrarse una vez al día (QD o qd), o dividirse en múltiples dosis diarias, como dos veces al día (BID o bid), tres veces al día (TID o tid) y cuatro veces al día (QID o qid). Además, la administración puede ser continua (es decir, diaria durante días consecutivos o todos los días), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, incluyendo días, semanas o meses de descanso sin fármaco). Como se usa en la presente, se pretende que el término "diario" signifique que un compuesto terapéutico se administra una vez o más de una vez cada día, por ejemplo, durante un periodo de tiempo. Se pretende que el término "continuo"

signifique que un compuesto terapéutico se administra diariamente durante un periodo ininterrumpido de por lo menos 7 días a 52 semanas. Se pretende que el término "intermitente" o "intermitente", como se usa en la presente, signifique parar y empezar a intervalos regulares o irregulares. Por ejemplo, la administración intermitente de una composición farmacéutica proporcionada en la presente, es la administración de uno a seis días a la semana, la administración en ciclos (por ejemplo, la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, a continuación, un periodo de descanso sin administración durante un máximo de una semana), o la administración en días alternos. Se pretende que el término "en ciclos", como se usa en la presente, signifique que un compuesto terapéutico se administra diariamente o de manera continua, pero con un periodo de descanso. En algunas de tales realizaciones, la administración se realiza una vez al día durante de dos a seis días y, a continuación, se deja un periodo de descanso sin administración durante de cinco a siete días.

En algunas realizaciones, la frecuencia de administración se encuentra en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. En ciertas realizaciones, la administración es una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. En una realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra una vez al día. En otra realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra dos veces al día. En otra realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra tres veces al día. En otra realización más, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra cuatro veces al día.

En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 20 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 15 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 10 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 7 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 5 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 4 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en un ciclo de tratamiento que incluye un periodo de administración de hasta 3 días seguido de un periodo de descanso.

En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 14 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 10 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 7 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 5 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 4 días seguido de un periodo de descanso. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 3 días seguido de un periodo de descanso.

En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 2 días a aproximadamente 11 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 2 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 3 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 4 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 5 días. En una realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 6 días. En otra realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 7 días. En otra realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 8 días. En otra realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 9 días. En otra realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 10 días. En otra realización, el periodo de descanso es de aproximadamente 11 días.

En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 15 días seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 10 días seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 7 días seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 5 días seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 2 días a aproximadamente 10 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 3 días seguido de un periodo de descanso de aproximadamente 10 días a aproximadamente 15 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un periodo de administración de hasta 3

días seguido de un período de descanso de aproximadamente 3 días a aproximadamente 15 días.

En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 15 días seguido de un período de descanso de 7 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días seguido de un período de descanso de 5 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días seguido de un período de descanso de 4 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días seguido de un período de descanso de 3 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 10 días seguido de un período de descanso de 2 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 7 días seguido de un período de descanso de 7 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 5 días seguido de un período de descanso de 5 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 3 días seguido de un período de descanso de 11 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 5 días seguido de un período de descanso de 9 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 5 días seguido de un período de descanso de 2 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye un período de administración de hasta 3 días seguido de un período de descanso de 4 días.

En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 5 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 10 de un ciclo de 28 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 5 de un ciclo de 7 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 7 de un ciclo de 7 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 10 y los días 15 a 24 de un ciclo de 28 días (denominado en la presente ciclo de dosificación 20/28). En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 3 y los días 15 a 18 de un ciclo de 28 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 7 y los días 15 a 21 de un ciclo de 28 días (denominado en la presente ciclo de dosificación 14/28). En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 5 y los días 15 a 19 de un ciclo de 28 días (denominado en la presente ciclo de dosificación 10/28). En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 3 y los días 15 a 17 de un ciclo de 28 días (denominado en la presente ciclo de dosificación 6/28).

En una realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 4 y 8 a 11 de un ciclo de 21 días. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los días 1 a 5 y 8 a 12 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 5 y 11 a 15 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 5, 8 a 12 y 15 a 19 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 4, 8 a 11 y 15 a 18 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 4, 8 a 10 y 15 a 17 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye una administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 3, y 8 a 11 de un ciclo de 21 días. En otra realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente los días 1 a 3 y 11 a 13 de un ciclo de 21 días.

Cualquier ciclo de tratamiento descrito en la presente puede repetirse durante por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más ciclos. En ciertos casos, el ciclo de tratamiento descrito en la presente incluye de 1 a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 ciclos, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ciclos. En ciertos casos, un ciclo de tratamiento como se describe en la presente incluye de 1 a aproximadamente 4 ciclos. En ciertas realizaciones, los ciclos 1 a 4 son todos ciclos de 28 días. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra durante de 1 a

13 ciclos de 28 días (por ejemplo, aproximadamente 1 año). En ciertos casos, la terapia cíclica no se limita al número de ciclos, y la terapia se continúa hasta la progresión de la enfermedad. En ciertos casos, los ciclos pueden incluir la variación de la duración de los periodos de administración y/o los periodos de descanso descritos en la presente.

5 En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente a una dosificación de aproximadamente 0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día, 0,4 mg/día, 0,5 mg/día, 0,6 mg/día, 0,7 mg/día, 0,8 mg/día, 0,9 mg/día, 1,0 mg/día, 5,0 mg/día o 10 mg/día, administrada una vez al día. En una realización, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica
10 proporcionada en la presente en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/día, 0,2 mg/día, 0,3 mg/día, 0,4 mg/día, 0,5 mg/día, 0,6 mg/día, 0,7 mg/día o 0,8 mg/día, administrada una vez al día. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente una vez al día en una dosificación de aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg o 0,5 mg en los días 1 a 10 de un ciclo de 28 días. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente una vez al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg o 0,5 mg en los días 1 a 10 y 15 a 24 de un ciclo de 28 días. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente una vez al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg en los días 1 a 10 y 15 a 24 de un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente dos veces al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg o 0,5 mg en los días 1 a 3 de un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente dos veces al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg o 0,5 mg en los días 1 a 3 y 15 a 19 de un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente dos veces al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg o 0,5 mg en los días 1 a 3 y 15 a 17 de un ciclo de 28 días. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente dos veces al día en una cantidad de dosificación de aproximadamente 0,2 mg en los días 1 a 3 y 15 a 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la composición farmacéutica se administra los días 1 a 3 (mañana y noche), el día 14 (sólo por la noche), los días 15 y 16 (mañana y noche) y el día 17 (sólo por la mañana) de un ciclo de 28 días, por ejemplo en el Ciclo 1.

Por razones de claridad, se indica que, a menos que se especifique lo contrario, las dosis del Compuesto 1 mencionadas en la presente se refieren a la cantidad del Compuesto 1 en su forma de base libre. En caso de que se use, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1, las cantidades indicadas anteriormente deberán adaptarse en consecuencia.

6.4 Terapia de combinación con un segundo agente activo

Una composición farmacéutica proporcionada en la presente también puede combinarse o usarse junto con (por ejemplo, antes, durante o después de) una terapia convencional que incluya, entre otras, cirugía, terapia biológica (incluyendo inmunoterapia, por ejemplo con inhibidores de puntos de control), radioterapia, quimioterapia, trasplante de células madre, terapia celular u otra terapia no basada en fármacos usada actualmente para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple. El uso combinado del compuesto proporcionado en la presente y la terapia convencional puede proporcionar un régimen de tratamiento único que sea inesperadamente eficaz en determinados pacientes. Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra concurrentemente con la terapia convencional.

Una realización que no se reivindica es una composición para su uso en un método para reducir, tratar y/o prevenir los efectos adversos o no deseados asociados a la terapia convencional incluyendo, entre otros, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia biológica e inmunoterapia. Pueden administrarse una composición farmacéutica proporcionada en la presente y otro ingrediente activo a un paciente antes, durante o después de la aparición del efecto adverso asociado a la terapia convencional.

Una composición farmacéutica proporcionada en la presente también puede combinarse o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento y/o prevención del mieloma múltiple descritos en la presente.

En una realización, se proporciona en la presente una composición para su uso en un método para tratar, prevenir o gestionar el mieloma múltiple, que comprende administrar a un paciente una composición farmacéutica proporcionada en la presente en combinación con uno o más segundos agentes activos, y opcionalmente en combinación con radioterapia, transfusiones de sangre o cirugía.

Como se usa en la presente, el término "en combinación" incluye el uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Sin embargo, el uso del término "en combinación" no restringe el orden en que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a un paciente con una

enfermedad o trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico como una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede administrarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico) al sujeto. También se contempla la terapia triple, así como la cuádruple. En una realización, la segunda terapia es dexametasona.

La administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente y de uno o más segundos agentes activos a un paciente puede producirse simultánea o secuencialmente por la misma vía de administración o por diferentes vías de administración. La idoneidad de una determinada vía de administración empleada para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo).

La vía de administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En una realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra por vía oral. En otra realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra por vía intravenosa. Por tanto, de acuerdo con estas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra por vía oral o intravenosa, y la segunda terapia puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, por vía sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, inhalatoria, vaginal, intraocular, local mediante catéter o endoprótesis, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente y una segunda terapia se administran por el mismo modo de administración, por vía oral o IV. En otra realización, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra mediante un modo de administración, por ejemplo, por vía IV, mientras que el segundo agente (un agente contra el mieloma múltiple) se administra mediante otro modo de administración, por ejemplo, por vía oral.

En una realización, el segundo agente activo se administra por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. La cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico usado, del tipo de mieloma múltiple que se esté tratando o controlando, de la gravedad y el estadio de la enfermedad, y de la cantidad de composición farmacéutica proporcionada en la presente y de cualquier agente activo adicional opcional administrado concurrentemente al paciente.

En los métodos y composiciones proporcionados en la presente pueden usarse uno o más segundos ingredientes o agentes activos junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas), moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas) o terapias celulares (por ejemplo, células CAR).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse en las composiciones para su uso en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen uno o más de melfalán, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina, bendamustina, obinutuzumab, un inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib o marizomib), un inhibidor de la histona deacetilasa (por ejemplo, panobinostat, ACY241), un inhibidor de BET (por ejemplo, GSK525762A, OTX015, BMS-986158, TEN-010, CPI-0610, INCB54329, BAY1238097, FT-1101, ABBV-075, BI 894999, GS-5829, GSK1210151A (I-BET-151), CPI-203, RVX-208, XD46, MS436, PFI-1, RVX2135, ZEN3365, XD14, ARV-771, MZ-1, PLX5117, 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(metanosulfonyl)fenil]-2-metilisquinolin-1(2H)-ona, EP11313 y EP11336), un inhibidor de BCL2 (por ejemplo, venetoclax o navitoclax), un inhibidor de MCL-1 (por ejemplo, AZD5991, AMG176, MIK665, S64315 o S63845), un inhibidor de LSD-1 (por ejemplo, ORY-1001, ORY-2001, INCB-59872, IMG-7289, TAK-418, GSK-2879552, 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo o una sal del mismo), un corticosteroide (por ejemplo, prednisona), dexametasona; un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo de CS1, como elotuzumab; un anticuerpo de CD38, como daratumumab o isatuximab; o un anticuerpo de BCMA o conjugado de anticuerpos, como GSK2857916 o BI 836909), un inhibidor del punto de control (como se describe en la presente), o células CAR (como se describe en la presente).

En una realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es la dexametasona.

En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 8 y 15 de un

ciclo de 28 días. En otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 10, 15 y 22 del Ciclo 1. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 3, 15 y 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 4 mg los días 1, 3, 14 y 17 del Ciclo 1.

En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 10, 15 y 22 del Ciclo 1. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 3, 15 y 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 8 mg los días 1, 3, 14 y 17 del Ciclo 1.

En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 10, 15 y 22 del Ciclo 1. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 3, 15 y 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 10 mg los días 1, 3, 14 y 17 del Ciclo 1.

En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 10, 15 y 22 del Ciclo 1. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 3, 15 y 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 20 mg los días 1, 3, 14 y 17 del Ciclo 1.

En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días. En algunas realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 10, 15 y 22 del Ciclo 1. En algunas otras realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 4, 8, 11, 15 y 18 de un ciclo de 28 días. En otras de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En otras de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 3, 15 y 17 de un ciclo de 28 días. En una de tales realizaciones, la dexametasona se administra a una dosis de 40 mg los días 1, 3, 14 y 17 del Ciclo 1.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es bortezumib. En otra realización más, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es daratumumab. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden la administración de una composición farmacéutica proporcionada en la presente con un inhibidor del proteasoma como se describe en la presente, un inhibidor de CD38 como se describe en la presente y un corticosteroide como se describe en la presente.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es panobinostat. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es ACY241. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada

en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es vincristina. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es ciclofosfamida. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es etopósido. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es doxorubicina. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es venetoclax. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es AMG176. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es MIK665. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es GSK525762A. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es OTX015. En algunas de tales realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es 4-[2-(ciclopropilmetoxi)-5-(metanosulfonil)fenil]-2-metilisoquinolin-1(2H)-ona. En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En otra realización, el segundo agente activo usado junto con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en los métodos y composiciones descritos en la presente es 4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-5-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo, o una sal del mismo (por ejemplo una sal de besilato). En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de dexametasona.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra en combinación con inhibidores de puntos de control. En una realización, se usa un inhibidor de puntos de control en combinación con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en relación con los métodos proporcionados en la presente. En otra realización, se usan dos inhibidores de puntos de control en combinación con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en relación con los métodos proporcionados en la presente. En otra realización, se usan tres o más inhibidores de puntos de control en combinación con una composición farmacéutica proporcionada en la presente en relación con los métodos proporcionados en la presente.

Como se usa en la presente, el término "inhibidor de puntos de control inmunitarios" o "inhibidor de puntos de control" se refiere a moléculas que reducen, inhiben, interfieren o modulan total o parcialmente una o más proteínas de puntos de control. Sin estar limitadas por ninguna teoría particular, las proteínas de punto de control regulan la activación o función de las células T. Se conocen numerosas proteínas de punto de control, como CTLA-4 y sus ligandos CD80 y CD86; y PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12, 252-264). Estas proteínas parecen ser responsables de interacciones coestimuladoras o inhibitoras de las respuestas de las células T. Las proteínas del punto de control inmunitario parecen regular y mantener la autotolerancia y la duración y amplitud de las respuestas inmunitarias fisiológicas. Los inhibidores de los puntos de control inmunitarios incluyen anticuerpos o se derivan de anticuerpos.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de CTLA-4. En una realización, el inhibidor de CTLA-4 es un anticuerpo anti-CTLA-4. Los ejemplos de anticuerpos anti-CTLA-4 incluyen, pero no se limitan a, los

descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720; y 7,605,238. En una realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es tremelimumab (también conocido como ticilimumab o CP-675.206). En otra realización, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab (también conocido como MDX-010 o MDX-101). El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal de IgG totalmente humano que se une a CTLA-4. El ipilimumab se comercializa con el nombre comercial de Yervoy™.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de PD-1/PD-L1. Ejemplos de inhibidores de PD-1/PD-L1 incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, y las Publicaciones de Solicitud de Patente de PCT N° WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400, y WO2011161699.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de PD-1. En una realización, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es BGB-A317, nivolumab (también conocido como ONO-4538, BMS-936558 o MDX1106) o pembrolizumab (también conocido como MK-3475, SCH 900475 o lambrolizumab). En una realización, el anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 anti-PD-1 humano y se comercializa con el nombre comercial de Opdivo™. En otra realización, el anticuerpo anti-PD-1 es pembrolizumab. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal de IgG4 humanizado y se comercializa con el nombre comercial de Keytruda™. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es CT-011, un anticuerpo humanizado. CT-011 administrado solo no ha mostrado respuesta en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) en recaída. En otra realización más, el anticuerpo anti-PD-1 es AMP-224, una proteína de fusión. En otra realización, el anticuerpo de PD-1 es BGB-A317. El BGB-A317 es un anticuerpo monoclonal en el que se ha eliminado específicamente la capacidad de unirse al receptor gamma I de Fc, y que tiene una firma de unión única a PD-1 con alta afinidad y especificidad para la diana superior.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de PD-L1. En una realización, el inhibidor de PD-L1 es un anticuerpo anti-PD-L1. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736 (durvalumab). En otra realización, el anticuerpo anti-PD-L1 es BMS-936559 (también conocido como MDX-1105-01). En otra realización más, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab (también conocido como MPDL3280A y Tecentriq®).

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de PD-L2. En una realización, el inhibidor de PD-L2 es un anticuerpo anti-PD-L2. En una realización, el anticuerpo anti-PD-L2 es rHlgM12B7A.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor del gen 3 de activación de linfocitos (LAG-3). En una realización, el inhibidor de LAG-3 es IMP321, una proteína de fusión de Ig soluble (Brignone et al., *J. Immunol.*, 2007, 179, 4202-4211). En otra realización, el inhibidor de LAG-3 es BMS-986016.

En una realización, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de B7. En una realización, el inhibidor de B7 es un inhibidor de B7-H3 o un inhibidor de B7-H4. En una realización, el inhibidor de B7-H3 es MGA271, un anticuerpo anti-B7-H3 (Loo et al., *Clin. Cancer Res.*, 2012, 3834).

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de TIM3 (dominio de inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 3) (Fourcade et al., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., *J. Exp. Med.*, 2010, 207, 2187-94).

En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de OX40 (CD134). En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-OX40. En una realización, el anticuerpo anti-OX40 es anti-OX-40. En otra realización, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI6469.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de GITR. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-GITR. En una realización, el anticuerpo anti-GITR es TRX518.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de CD137. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-CD137. En una realización, el anticuerpo anti-CD137 es urelumab. En otra realización, el anticuerpo anti-CD137 es PF-05082566.

En una realización, el inhibidor del punto de control es un agonista de CD40. En una realización, el inhibidor del punto de control es un anticuerpo anti-CD40. En una realización, el anticuerpo anti-CD40 es CF-870,893.

En una realización, el inhibidor del punto de control es interleucina-15 humana recombinante (rhIL-15).

En una realización, el inhibidor del punto de control es un inhibidor de IDO. En una realización, el inhibidor de IDO es INCB024360. En otra realización, el inhibidor de IDO es indoximod.

En ciertas realizaciones, las terapias de combinación proporcionadas en la presente incluyen dos o más de

los inhibidores de puntos de control descritos en la presente (incluyendo inhibidores de puntos de control de la misma clase o de clases diferentes). Además, las terapias de combinación descritas en la presente pueden usarse en combinación con uno o más segundos agentes activos descritos en la presente cuando sea apropiado para tratar las enfermedades descritas en la presente y como se entiende en la técnica.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente puede usarse en combinación con una o más células inmunitarias que expresan uno o más receptores de antígenos quiméricos (CAR) en su superficie (por ejemplo, una célula inmunitaria modificada). Generalmente, los CAR comprenden un dominio extracelular a partir de una primera proteína (por ejemplo, una proteína de unión a antígeno), un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En ciertas realizaciones, una vez que el dominio extracelular se une a una proteína diana, como un antígeno asociado a tumor (TAA) o un antígeno específico de tumor (TSA), se genera una señal a través del dominio de señalización intracelular que activa la célula inmunitaria, por ejemplo, para que se dirija y destruya una célula que exprese la proteína diana.

Dominios extracelulares: Los dominios extracelulares de los CAR se unen a un antígeno de interés. En ciertas realizaciones, el dominio extracelular del CAR comprende un receptor, o una porción de un receptor, que se une a dicho antígeno. En ciertas realizaciones, el dominio extracelular comprende, o es, un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo. En realizaciones específicas, el dominio extracelular comprende, o es, un dominio Fv de cadena sencilla (scFv). El dominio Fv de cadena sencilla puede comprender, por ejemplo, una V_L enlazada a V_H por un conector flexible, en donde dichas V_L y V_H son de un anticuerpo que se une a dicho antígeno.

En ciertas realizaciones, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un polipéptido descrito en la presente es un antígeno asociado a tumor (TAA) o un antígeno específico de tumor (TSA). En varias realizaciones específicas, el antígeno asociado a tumor o el antígeno específico de tumor es, sin limitación, Her2, antígeno de células madre de próstata (PSCA), alfa-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno de cáncer-125 (CA-125), CA19-9, calretina, MUC-1, antígeno de maduración de células B (BCMA), proteína de membrana epitelial (EMA), antígeno tumoral epitelial (ETA), tirosinasa, antígeno asociado al melanoma-24 (MAGE), CD19, CD22, CD27, CD30, CD34, CD45, CD70, CD99, CD117, EGFRvIII (variante III del factor de crecimiento epidérmico), mesotelina, PAP (fosfatasa ácida prostática), prostateína, TARP (proteína del marco de lectura alternativo del receptor gamma de células T), Trp-p8, STEAPI (antígeno epitelial de seis transmembranas de la próstata 1), cromogranina, citoqueratina, desmina, proteína ácida fibrilar glial (GFAP), proteína del líquido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15), antígeno HMIB-45, proteína melan-A (antígeno del melanoma reconocido por los linfocitos T; MART-1), mio-D1, actina específica de músculo (MSA), neurofilamento, enolasa específica de neurona (NSE), fosfatasa alcalina placentaria, sinaptofisis, tiroglobulina, factor 1 de transcripción tiroideo, la forma dimérica de la isoenzima piruvato quinasa tipo M2 (tumor M2-PK), una proteína ras anormal o una proteína p53 anormal. En ciertas otras realizaciones, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es la integrina $\alpha\beta3$ (CD61), la galactina o Ral-B.

En ciertas realizaciones, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un antígeno de cáncer/testículos (CT), por ejemplo, BAGE, CAGE, CTAGE, FATE, GAGE, HCA661, HOM-TES-85, MAGEA, MAGEB, MAGEC, NA88, NY-ESO-1, NY-SAR-35, OY-TES-1, SPANXBI, SPA17, SSX, SYCPI, o TPTE.

En ciertas otras realizaciones, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es un carbohidrato o gangliósido, por ejemplo, fuc-GMI, GM2 (antígeno oncofetal-inmunogénico-1; OFA-I-1); GD2 (OFA-I-2), GM3, GD3, y similares.

En ciertas otras realizaciones, el TAA o TSA reconocido por el dominio extracelular de un CAR es alfa-actinina-4, Bage-1, BCR-ABL, proteína de fusión Bcr-Abl, beta-catenina, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, Casp-8, cdc27, cdk4, cdkn2a, CEA, coa-1, proteína de fusión dek-can, EBNA, EF2, antígenos del virus de Epstein Barr, proteína de fusión ETV6-AML1, HLA-A2, HLA-A11, hsp70-2, KIAA0205, Mart2, Mum-1, 2, y 3, neo-PAP, miosina clase I, OS-9, proteína de fusión pml-RAR α , PTPRK, K-ras, N-ras, triosefosfato isomerasa, Gage 3,4,5,6,7, GnTV, Herv-K-mel, Lage-1, NA-88, NY-Eso-1/Lage-2, SP17, SSX-2, TRP2-Int2, gp100 (Pmel17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, RAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), RAGE, SCP-1, Hom/Mel-40, PRAME, p53, HRas, HER-2/neu, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, antígenos E6 y E7 del virus del papiloma humano (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, 13-Catenina, Mum-1, p16, TAGE, PSMA, CT7, telomerasa, 43-9F, 5T4, 791Tgp72, 13HCG, BCA225, BTAA, CD68/KP1, CO-029, FGF-5, G250, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB170K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90, TAAL6, TAG72, TLP o TPS.

En varias realizaciones específicas, el antígeno asociado al tumor o el antígeno específico del tumor es un antígeno tumoral relacionado con la AML, como se describe en S. Anguille et al, *Leukemia* (2012), 26, 2186-2196.

Los expertos en la técnica conocen otros antígenos tumorales específicos y asociados a tumores.

En la técnica se conocen los receptores, anticuerpos y scFvs que se unen a los TSA y TAA, útiles para construir receptores de antígenos quiméricos, al igual que las secuencias de nucleótidos que los codifican.

En ciertas realizaciones específicas, el antígeno reconocido por el dominio extracelular de un receptor de antígeno quimérico es un antígeno que generalmente no se considera un TSA o un TAA, pero que sin embargo está asociado con células tumorales, o con daños provocados por un tumor. En ciertas realizaciones, por ejemplo, el antígeno es, por ejemplo, un factor de crecimiento, citoquina o interleucina, por ejemplo, un factor de crecimiento, citoquina o interleucina asociado con la angiogénesis o vasculogénesis. Tales factores de crecimiento, citoquinas o interleucinas pueden incluir, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) o la interleucina-8 (IL-8). Los tumores también pueden crear un entorno hipóxico local al tumor. Como tal, en otras realizaciones específicas, el antígeno es un factor asociado a la hipoxia, por ejemplo, HIF-1 α , HIF-1 β , HIF-2 α , HIF-2 β , HIF-3 α o HIF-3 β . Los tumores también pueden provocar daño localizado al tejido normal, provocando la liberación de moléculas conocidas como moléculas de patrón molecular asociado a daño (DAMP; también conocidas como alarminas). En ciertas otras realizaciones específicas, por lo tanto, el antígeno es una DAMP, por ejemplo, una proteína de choque térmico, la proteína del cuadro 1 del grupo de alta movilidad asociada a la cromatina (HMGB 1), S100A8 (MRP8, calgranulina A), S100A9 (MRP14, calgranulina B), amiloide sérico A (SAA), o puede ser un ácido desoxirribonucleico, trifosfato de adenosina, ácido úrico, o sulfato de heparina.

Dominio transmembrana: En ciertas realizaciones, el dominio extracelular del CAR está unido al dominio transmembrana del polipéptido por una secuencia polipeptídica de conector, espaciador o bisagra, por ejemplo, una secuencia de CD28 o una secuencia de CTLA4. El dominio transmembrana puede obtenerse o derivarse del dominio transmembrana de cualquier proteína transmembrana, y puede incluir la totalidad o una parte de dicho dominio transmembrana. En realizaciones específicas, el dominio transmembrana puede obtenerse o derivarse de, por ejemplo, CD8, CD16, un receptor de citoquina, y receptor de interleucina, o un receptor de factor de crecimiento, o similares.

Dominios de señalización intracelular: En ciertas realizaciones, el dominio intracelular de un CAR es o comprende un dominio o motivo intracelular de una proteína que se expresa en la superficie de las células T y desencadena la activación y/o proliferación de dichas células T. Dicho dominio o motivo es capaz de transmitir una señal primaria de unión a antígeno que es necesaria para la activación de un linfocito T en respuesta a la unión del antígeno a la porción extracelular del CAR. Típicamente, este dominio o motivo comprende, o es, un ITAM (motivo de activación basado en tirosina inmunorreceptora). Los polipéptidos que contienen ITAM adecuados para CAR incluyen, por ejemplo, la cadena zeta CD3 (CD3 ζ) o porciones de la misma que contienen ITAM. En una realización específica, el dominio intracelular es un dominio de señalización intracelular de CD3 ζ . En otras realizaciones específicas, el dominio intracelular es de una cadena receptora de linfocitos, una proteína del complejo TCR/CD3, una subunidad del receptor de Fe o una subunidad del receptor de IL-2. En ciertas realizaciones, el CAR comprende adicionalmente uno o más dominios o motivos coestimuladores, por ejemplo, como parte del dominio intracelular del polipéptido. El uno o más dominios o motivos coestimuladores pueden ser, o pueden comprender, uno o más de una secuencia polipeptídica coestimuladora de CD27, una secuencia polipeptídica coestimuladora de CD28, una secuencia polipeptídica coestimuladora de OX40 (CD134), una secuencia polipeptídica coestimuladora de 4-1BB (CD137), o una secuencia polipeptídica coestimuladora inducible de células T (ICOS) costimuladora, u otro dominio o motivo costimulador, o cualquier combinación de los mismos.

El CAR también puede comprender un motivo de supervivencia de células T. El motivo de supervivencia de células T puede ser cualquier secuencia polipeptídica o motivo que facilite la supervivencia del linfocito T después de la estimulación por un antígeno. En ciertas realizaciones, el motivo de supervivencia de células T es, o se deriva de, CD3, CD28, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-7 (IL-7R), un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-12, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-15, un dominio de señalización intracelular del receptor de IL-21, o un dominio de señalización intracelular del receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF β).

Las células inmunitarias modificadas que expresan los CAR pueden ser, por ejemplo, linfocitos T (células T, por ejemplo, células T CD4+ o células T CD8+), linfocitos citotóxicos (CTL) o células asesinas naturales (NK). Los linfocitos T usados en las composiciones y métodos proporcionados en la presente pueden ser linfocitos T ingenuos o linfocitos T restringidos por el MHC. En ciertas realizaciones, los linfocitos T son linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). En ciertas realizaciones, los linfocitos T se han aislado de una biopsia tumoral, o se han expandido a partir de linfocitos T aislados de una biopsia tumoral. En ciertas otras realizaciones, las células T se han aislado o expandido a partir de linfocitos T aislados de sangre periférica, el cordón umbilical o linfa. Las células inmunitarias que se van a usar para generar células inmunitarias modificadas que expresan un CAR pueden aislarse mediante métodos rutinarios aceptados en la técnica, por ejemplo, extracción de sangre seguido de aféresis y, opcionalmente, aislamiento o clasificación celular mediada por anticuerpos.

Las células inmunitarias modificadas son preferiblemente autólogas para el individuo al que se van a administrar las células inmunitarias modificadas. En ciertas otras realizaciones, las células inmunitarias modificadas son alogénicas para un individuo al que se van a administrar las células inmunitarias modificadas. Cuando se usan

linfocitos T o células NK alogénicos para preparar linfocitos T modificados, es preferible seleccionar linfocitos T o células NK que reduzcan la posibilidad de enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) en el individuo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, para la preparación de linfocitos T modificados se seleccionan linfocitos T específicos de virus; se espera que dichos linfocitos tengan una capacidad nativa muy reducida para unirse a cualquier antígeno del receptor y, por tanto, ser activados por el mismo. En ciertas realizaciones, el rechazo mediado por el receptor de linfocitos T alogénicos puede reducirse mediante la coadministración al huésped de uno o más agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, ciclofosfamida o similares.

Los linfocitos T, por ejemplo, linfocitos T no modificados, o linfocitos T que expresan CD3 y CD28, o que comprenden un polipéptido que comprende un dominio de señalización de CD3 ζ y un dominio coestimulador de CD28, pueden expandirse usando anticuerpos contra CD3 y CD28, por ejemplo, anticuerpos unidos a perlas; consultar, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5,948,893; 6,534,055; 6,352,694; 6,692,964; 6,887,466; y 6,905,681.

Las células inmunitarias modificadas, por ejemplo, los linfocitos T modificados, pueden incluir opcionalmente un "gen suicida" o "interruptor de seguridad" que permita la muerte de prácticamente todas las células inmunitarias modificadas cuando se desee. Por ejemplo, los linfocitos T modificados, en ciertas realizaciones, pueden comprender un gen de timidina quinasa del HSV (HSV-TK), que provoca la muerte de los linfocitos T modificados al entrar en contacto con el ganciclovir. En otra realización, los linfocitos T modificados comprenden una caspasa inducible, por ejemplo, una caspasa 9 inducible (icaspasa9), por ejemplo, una proteína de fusión entre la caspasa 9 y la proteína de unión a FK506 humana que permite la dimerización usando un producto farmacéutico de molécula pequeña específico. Ver Straathof et al., *Blood* 105(11):4247-4254 (2005).

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en la presente se administra a pacientes con diversos tipos o estadios de mieloma múltiple en combinación con células T receptoras de antígeno quimérico (CAR). En ciertas realizaciones, la célula T CAR en la combinación se dirige al antígeno de maduración de células B (BCMA), y en realizaciones más específicas, la célula T CAR es bb2121 o bb21217. En algunas realizaciones, la célula T CAR es JCARH125.

7. EJEMPLOS

Ciertas realizaciones de la invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN DEL COMPUESTO 1 HBr

7.1 Estudio de Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Se realizó un estudio binario de compatibilidad fármaco-excipiente para identificar los excipientes adecuados para la formulación de cápsulas. En la siguiente tabla se enumera la lista de excipientes de varias clases funcionales que se evaluaron. Considerando la formulación de dosis baja, en la que el diluyente constituye la mayor parte de la composición, la proporción entre API y diluyente fue de 1:400; para otros excipientes, la proporción fue de 1:50.

Tabla 1: Lista de Muestras Evaluadas para Compatibilidad con la Sustancia Farmacéutica

Función	Excipiente	Grado	Proporción
API	Compuesto 1 HBr	NA	1
Diluyente	Celulosa microcristalina	Avicel 102	1:400
	Lactosa monohidratada secada por pulverización	Fast Flo 316	1:400
	Manitol	Pearlitol SD100	1:400
	Almidón parcialmente pregelatinizado	Lycatab C (Almidón 1500)	1:400
Perlas	Perlas de azúcar (25/30) mesh	Suglets	1:400
Disgregante	Croscarmelosa sódica	Ac-di-Sol SD-711	1:50
	Crospovidona/polivinilpolipirrolidona	Kollidon CL	1:50
	glicolato sódico de almidón	Explotab tipo A	1:50
	glicolato sódico de almidón (grado de pH bajo)	Explotab tipo B	1:50
Aglutinante/Estabilizador de la cristalización	HPMC E5	Hipromelosa E5	1:50
	PVP K90	Plasdon K90	1:50
	HPC EXF	Klucel EXF	1:50
Deslizante	Dióxido de silicio precipitado	Syloid 244FP	1:50
	Dióxido de silicio pirogenado	Cabosil M5P	1:50

(continuación)

Función	Excipiente	Grado	Proporción
Lubricante	Fumarato de estearilo sódico	PRUV	1:50
	Ácido esteárico	Kolliwax	1:50
	Estearato de magnesio	Hyqual	1:50

La sustancia farmacéutica y los excipientes se dosificaron en proporciones predeterminadas, se mezclaron usando un mezclador de vórtice durante 30 segundos y, a continuación, se dosificaron en el número necesario de viales para el estudio de estabilidad. Estos viales (condición de placa abierta) se expusieron a condiciones de 50° C/0% de HR y 50° C/75% de HR durante 2 y 4 semanas respectivamente. Las muestras de control se almacenaron en un frigorífico a 5°C. Las muestras selectivas se analizaron para detectar degradantes químicos y la pérdida de pureza quiral (conversión de isómero S en isómero R) después de 2 semanas. Después de 4 semanas las muestras que mostraron >3% de degradación química se excluyeron de las pruebas.

Las siguientes son las principales vías de degradación que podrían limitar la vida útil: (1) hidrólisis; (2) oxidación; y (3) pérdida de pureza quiral. Las impurezas químicas totales y los niveles de impurezas quirales de las muestras después de someterlas a estrés durante 2 y 4 semanas se comparan con las muestras de control que se muestran en la FIG. 1A y la FIG. 1B, respectivamente.

Sustancia farmacéutica del Compuesto 1 HBr: La muestra de control mostró un 0,2% de impurezas químicas y un 0,3% de impurezas quirales. El nivel de impurezas químicas aumentó al 0,35% después de 2 semanas y al 0,77% después de 4 semanas de exposición a 50° C/75% de HR. La impureza quiral sólo aumentó al 0,4% después de 4 semanas en estas condiciones. En condiciones secas (50° C), no se observaron cambios significativos ni en las impurezas químicas ni en las impurezas quirales.

Diluyentes: Se evaluaron como diluyentes o portadores la celulosa microcristalina, el manitol, el almidón parcialmente pregelatinizado y la lactosa monohidrato. El manitol fue el más compatible sobre la base de los niveles de impurezas químicas y quirales; los perfiles de degradación fueron similares a los del propio fármaco. Para el resto de los tres, el almidón fue más compatible que el MCC, seguido de la lactosa. En condiciones secas, el almidón mostró una compatibilidad ligeramente mejor que el MCC y a 50° C/75% de HR, el almidón fue mejor que el MCC. De los cuatro diluyentes, la lactosa mostró la mayor degradación tanto química como quiral y tanto a 50° C como a 50° C/75% de HR. En general, los diluyentes se ordenaron de mayor a menor compatibilidad de la siguiente manera: manitol>almidón>MCC>lactosa.

Disgregantes: La croscarmelosa sódica (datos de 2 y 4 semanas) y el glicolato de almidón sódico con pH bajo (datos de 2 semanas) mostraron la mejor compatibilidad; los niveles de impurezas químicas y quirales fueron similares o mejores que los de la propia sustancia farmacológica. El glicolato de almidón sódico tipo A mostró la menor compatibilidad química (6% de impurezas) después de 2 semanas a 50° C/75% de HR y fue excluido de posteriores evaluaciones. La crospovidona mostró el segundo mayor nivel de degradación química y la impureza quiral más alta. En condiciones secas, los cuatro disgregantes mostraron una estabilidad similar a la del fármaco puro. En general, los disgregantes se clasificaron de la siguiente manera: croscarmelosa sódica<glicolato de almidón sódico tipo B>crospovidona>> glicolato de almidón sódico tipo A.

Aglutinante: Entre los polímeros evaluados como aglutinante y estabilizador de la cristalización, PVP K90 y HPC EXF provocaron una disminución significativa de la pureza quiral, así como un aumento significativo de las impurezas relativas totales, sólo HPMC E5 demostró ser compatible.

Deslizantes/antiadherentes: Se demostró que el dióxido de silicio precipitado catalizaba la degradación química y también provocaba la pérdida de pureza quiral. Sin embargo, se observó que el dióxido de silicio pirogenado presentaba una buena compatibilidad.

Lubricante: Los tres lubricantes evaluados demostraron tener una excelente compatibilidad sin un aumento apreciable de las impurezas relativas totales ni de las impurezas quirales. En particular, se demostró que el ácido esteárico tenía la menor cantidad de impurezas relativas totales (degradantes químicos) en comparación con los otros dos lubricantes.

Entre los excipientes evaluados para los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente, se preseleccionaron 9 para consideraciones de diseño de formulación y proceso basadas en el impacto sobre los riesgos de degradación química y quiral de la sustancia farmacéutica. En resumen, se seleccionaron la celulosa microcristalina, el manitol, el almidón pregelatinizado, la croscarmelosa sódica, el ácido esteárico, la HPMC E5, el glicolato de almidón sódico tipo B, el dióxido de silicio pirogenado y el fumarato de estearilo sódico para su posterior evaluación en mezclas.

7.2 Desarrollo de la Formulación Prototipo mediante Proceso RC

Los lotes prototipo que figuran en la tabla siguiente se fabricaron usando el proceso RC. El tamaño del lote era de 500 g. Las mezclas se compactaron con la fuerza de rodillo prevista (4-4,5 kN) para conseguir un SF de ~0,75, una velocidad de rodillo de 1 rpm y una separación entre rodillos de 2 mm. Las cápsulas se expusieron a condiciones aceleradas de placa abierto (50° C/0% de HR y 50° C/75% de HR) y se evaluó su estabilidad química y quiral después de 2 y 4 semanas. En este estudio se usó como valor de referencia la formulación de HSWG para la base libre.

Tabla 2: Composición del lote prototipo fabricado para evaluar la estabilidad química y quiral usando RC como posible plataforma de fabricación (PD02-247A, PD02-247B, PD02-247C, PD02-247F no son de acuerdo con las reivindicaciones

Ingrediente	PD02-247A	PD02-247B	PD02-247C	PD02-247E	PD02-247F
	% en peso				
Compuesto 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	0.0	20.0	20.0	20.0	0.0
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	0.0	0.0	0.0	0.0	33.0
Manitol (Pearlitol SD100)	97.85	77.85	76.85	77.85	64.85
Dióxido de silicio (Cab-O-Sil M5P)	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0
Ácido esteárico (Kollidax)	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
Total (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

*sobre la base de una potencia teórica de 0,8752

Los resultados de estabilidad química se resumen en la **FIG. 2A**. La formulación PD02-247B no mostró la mejor estabilidad química. Sin embargo, la presencia de almidón en esta formulación mejoró la estabilidad en comparación con la formulación PD02-247A y la formulación PD02-247F que contenía MCC. Aunque el dióxido de silicio coloidal mostró una excelente compatibilidad en el estudio binario, la formulación PD02-247C, que contiene dióxido de silicio, mostró la peor estabilidad química. La formulación PD02-247E con ácido esteárico como lubricante mostró un perfil de estabilidad química significativamente mejor entre todas las formulaciones prototipo evaluadas. Como se muestra en la **FIG. 2B**, los perfiles de estabilidad quiral de las formulaciones siguieron una tendencia similar. La formulación PD02-247E con manitol, almidón y ácido esteárico fue seleccionada para su evaluación posterior.

7.3 Selección de la formulación del prototipo principal para el proceso RC

Se evaluó el impacto de la adición de disgregante y aglutinante sobre la estabilidad de las formulaciones al 0,15% de DL (cápsulas de 0,1 mg), lo que podría tener implicaciones en la robustez, la estabilidad y la disolución de la granulación. Como se muestra en la tabla siguiente, los lotes PD02-292A2, PD02-292B y PD02-292C se fabricaron sin disgregante, con croscarmelosa sódica (CCS) y con glicolato de almidón sódico de bajo pH (SSG de bajo pH), respectivamente. Además, para evaluar el impacto del aglutinante, se fabricó una formulación PD02-332 con HPMC E5 y CCS. Para evaluar el impacto del disgregante sobre la disolución de las cápsulas, se fabricaron una formulación sin disgregante, una formulación con CCS y una tercera formulación con CCS y HPMC E5 al 1,5% DL (cápsulas de 2 mg). Todos estos lotes se fabricaron mediante un proceso de compactación con rodillo. Las cápsulas se expusieron a condiciones de placa abierto de 50° C/10% de HR y 50° C/75% de HR para los estudios de estabilidad y disolución.

Tabla 3: Fabricación de lotes prototipo para evaluar la estabilidad (PD02-292A2, PD02-292B, PD02-332 no son de acuerdo con las reivindicaciones

Lotes	PD02-292A2	PD02-292B	PD02-292C	PD02-332
Ingredientes	% en peso			
compuesto 1 HBr	0.15	0.15	0.15	0.15
Almidón 1500	20	20	20	20
Manitol (Pearlitol SD 100)	77.85	72.85	72.85	67.85
Croscarmelosa sódica (Ac-di-Sol SD-711)	0	5	0	5
Glicolato de almidón sódico de bajo pH (Explotab tipo-B)	0	0	5	0
HPMC E5	0	0	0	5
Ácido esteárico	1	1	1	1
Subtotal	99	99	99	99
Ácido esteárico extragranular	1	1	1	1
Total	100	100	100	100

En las **FIG. 3A**, **FIG. 3B** y **FIG. 3C** se resumen las degradaciones hidrolítica y quiral. Comparando la formulación PD02-292A2 sin ningún disgregante y la formulación PD02-292B con croscarmelosa sódica, se observaron degradaciones similares en el punto temporal de cuatro semanas. Comparando la formulación PD02-292B

con croscarmelosa sódica (CCS) y la formulación PD02-292C con glicolato de almidón sódico tipo B (SSG), la formulación con SSG tipo B demostró perfiles de estabilidad significativamente mejores. Las siete semanas a 50° C y 50° C/75% de HR para PD02-292C fueron incluso comparables a las cuatro semanas a 50° C y 50° C/75% de HR para PD02-292B. Por último, comparando la formulación PD02-292B con CCS y la formulación PD02-332 que contiene tanto CCS como HPMC, la presencia de HPMC ha demostrado una estabilidad química y quiral similar durante dos semanas a 50° C y 50° C/75% de HR.

Se midió el pH de la lechada de formulaciones prototipo seleccionadas para evaluar el pH microambiental y determinar la propensión a la desproporción de la sal de HBr (pK_a 6,62, pH_{max} 4,62) en la formulación. Como se muestra en la tabla siguiente, la presencia de SSG de pH bajo en la formulación (PD02-292C) dio como resultado el pH de la lechada más bajo, 4,65, que se aproxima al pH_{max} de la sal. En cambio, el pH de la lechada de las formulaciones sin disgregante, con CCS o CCS y HPMC E5 fue de 5,61 o mayor.

Tabla 4: pH de las lechadas de las formulaciones prototipo evaluadas usando el proceso RC

Número de lote	pH de la lechada
PD02-292A1-Mezcla final (sin disgregante)	5.61
PD02-292B-Mezcla final (CCS)	5.64
PD02-292C-Mezcla final (SSG-B)	4.65
PD02-332-Mezcla final (CCS y HPMC)	5.73

Basándose en la estabilidad hidrolítica y quiral y en el pH de la lechada, como formulación prototipo principal para el proceso de compactación con rodillo se seleccionó la formulación que contenía manitol, almidón, SSG de pH bajo, HPMC E5 y ácido esteárico.

7.4 Evaluación de la capacidad de fabricación del proceso RC

La formulación prototipo PD02-366, como se muestra en la tabla siguiente, se fabricó usando el proceso RC para evaluar la capacidad de fabricación de la formulación. El tamaño teórico del lote fue de 5 kg. Todos los ingredientes intragranulares se mezclaron en una mezcladora, se desaglomeraron usando un comil y se pasaron por el compactador de rodillos y el molino para producir los gránulos. Para el lote PD02-366, aproximadamente, la mitad de los gránulos molidos se mezclaron con lubricante extragranular para obtener la mezcla final que posteriormente se encapsuló en cubiertas de cápsulas Vcaps Plus HPMC. Para el lote PD02-366A, la mitad restante se mezcló con manitol extragranular y lubricante para obtener la mezcla final que posteriormente se encapsuló en cubiertas de cápsulas Vcaps Plus HPMC. Para las pruebas de CU se recogieron muestras de cápsulas estratificadas.

Tabla 5: Lotes prototipo fabricados para evaluar RC como posible plataforma de fabricación

Número de lote	PD02-366	PD02-366A
Fracción sólida de la cinta	0.67	
Ingrediente	% en peso	
Compuesto1 HBr	0.163	0.138
Manitol (Pearlitol 100 SD)	65.84	55.77
Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	20	16.94
Glicolato de almidón sódico tipo B	5	4.24
HPMC E5	5	4.24
Ácido esteárico	2	1.69
Extragranular		
Manitol SD100	0	15.00
Ácido esteárico	2.00	2.00
Total	100.00	100.00

Se probó la fluidez de las mezclas finales de PD02-366 y PD02-366A con un 15% de manitol extragranular SD100. Se encontraron valores de FFC de 4,8 y 5,9 para PD02-366 y PD02-366A, respectivamente, lo que demuestra que el manitol extragranular mejoró la fluidez de la mezcla final. PD02-366 tiene un pH de suspensión de 4,54. El control del peso de la cápsula fue más estricto en el caso del PD02-366A, con un % de RSD en el intervalo de 1,17%-1,68%, en comparación con el PD02-366, que se situó en el intervalo de 1,65%-2,84%.

La formulación extragranulada PD02-366A proporcionó un AV bajo y un % de RSD más ajustado, debido posiblemente a la mejora de la fluidez con la incorporación de manitol 100SD extragranular (15% en peso). En la tabla siguiente se indican la declaración de etiqueta media (% LC), el % de RSD y los valores de aceptación (AV).

Tabla 6: Declaración de etiqueta media (% de LC) y valor de aceptación (AV) de lotes de RC prototipo

Número de lote	% de Declaración de etiqueta	% de LC corregido en peso	Valor de aceptación	% de RSD	% de RSD corregido en peso
PD02-366	100.7	100.4	10.8	4.5	2.2
PD02-366A	101.8	103.3	5.1	2.0	1.6

En conclusión, se descubrió que el proceso de compactación por rodillos era un proceso de fabricación viable para satisfacer los atributos de calidad críticos del producto farmacéutico. Como formulación prototipo principal para el proceso de compactación con rodillo se seleccionó PD02-366A. La carga de fármaco podía variar del 0,164% al 0,653% para obtener cápsulas de 0,1-1,6 mg de potencia. El lote de cápsulas PD02-366A se envasó en 7 unidades por frasco de HDPE de 100 cc y 2 g de desecante para el estudio de estabilidad ICH.

7.5 Desarrollo de la formulación prototipo mediante el proceso HSWG

Los lotes prototipo a pequeña escala que se enumeran en la tabla siguiente se fabricaron usando el proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento (HSWG). El tamaño del lote fue de 500 g. El proceso de fabricación consistió en lo siguiente: premezclado de los ingredientes intragranulares en un recipiente granulador, adición de agua con mezclado, amasado húmedo, secado en lecho fluidizado, molienda conjunta, lubricación final y encapsulación. La estabilidad química y quiral de estos lotes de cápsulas se evaluó usando estabilidad en placa abierta en las siguientes condiciones de almacenamiento: 50° C/0% de HR y 50° C/75% de HR durante dos semanas y cuatro semanas, respectivamente.

Tabla 7: Lotes prototipo a pequeña escala fabricados para evaluar HSWG como posible plataforma de fabricación (PD02-248A, PD02-248B, PD02-248C no son de acuerdo con la invención)

Ingrediente	PD02-248A	PD02-248B	PD02-248C	PD02-248F
% en peso				
Compuesto 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15
MCC Avicel PH101	0.0	0.0	33.0	33.0
Almidón 1500	20.0	20.0	0.0	0.0
Manitol (Pearlitol 50C)	77.85	72.85	59.85	54.85
(Pearlitol 50C)				
SSG, Explotab tipo B	0.0	0.0	0.0	5.0
tipo B				
HPMC E5	0.0	5.0	5.0	5.0
<i>Extragranular</i>				
Fumarato de estearilo sódico	2.0	2.0	2.0	2.0
Total	100	100	100	100
*basado en una potencia teórica de 0,8752				

Basándose en los estudios de estabilidad del prototipo a pequeña escala (**FIG. 4A** y **FIG. 4B**), se realizaron las siguientes observaciones, que se resumen a continuación: Comparando PD02-248A y 248B (con HPMC), la formulación con HPMC como aglutinante mejoró sustancialmente la estabilidad. Comparando PD02-248B (con almidón) y PD02-248C (con MCC), el MCC como diluyente proporcionó una estabilidad ligeramente mejor que la formulación con almidón. Comparando PD02-248C y PD02-248F (con SSG-tipo B), la formulación con SSG-tipo B demostró el mejor perfil global de estabilidad química y quiral. A partir del cribado inicial de formulaciones prototipo, se seleccionaron manitol, almidón, MCC, SSG-tipo B, HPMC y SSF para su posterior evaluación.

7.6 Selección de la formulación del prototipo principal para el proceso HSWG

En este estudio, se evaluaron los efectos del aglutinante y el disgregante en la formulación de HSWG seleccionada. Se fabricaron los lotes prototipo que se indican en la tabla siguiente y se evaluaron para determinar la estabilidad química y quiral, uniformidad del contenido y disolución. El tamaño del lote fue de 3 kg. Los pasos de fabricación comprenden los siguientes: mezclado en bolsa de los excipientes intragranulares durante 2 minutos, premezclado en el granulador, granulación (adición de agua 100 g/min), secado en lecho fluidizado, molienda conjunta, mezclado/lubricación final y encapsulación.

Tabla 8: Fabricación de lotes prototipo para evaluar la estabilidad (PD02-316, PD02-314, PD02-324, PD02-323 no son de acuerdo con las reivindicaciones)

Nº de Lote	PD02-316	PD02-315	PD02-314	PD02-324	PD02-323	PD02-328	PD02-329
	% en peso						
Compuesto 1 HBr	0.152	0.152	0.152	1.37	1.37	1.37	1.37
Manitol 50C	67.848	67.848	54.85	58.63	53.63	53.63	53.63
Almidón 1500	20	20	0	0	0	0	0
MCC PH101	0	0	33	33	33	33	33
HPMC E5	5 (seco)	5 (seco)	5(seco)	5 (seco)	5 (seco)	5 (seco)	5 (sol)
Croscarmelosa sódica	5	0	5	0	5	0	0
SSG tipo B	0	5	0	0	0	5	5
Subtotal	98	98	98	98	98	98	98
SSF extragranular	2	2	2	2	2	2	2
Total	100	100	100	100	100	100	100

En las **FIG. 5A**, **FIG. 5B** y **FIG. 5C** se resumen las degradaciones hidrolítica y quiral. La formulación sin ningún disgregante mostró una cantidad mucho mayor de degradación, como puede verse en PD02-248A. Comparando PD02-248F (SSG-tipo B) y PD02-314 (CCS), el SSG-tipo B mostró de nuevo una estabilidad mucho mejor. La degradación a los 11 días 50° C/75% de HR fue ya mayor para PD02-314 que la de PD02-248F a los 14 días. Se observó una observación similar para PD02-315 (SSG-tipo B) frente a PD02-316 (CCS), el CCS llevó a una mayor degradación en la formulación PD02-316. De nuevo, el MCC como diluyente (PD02-314) proporcionó una estabilidad ligeramente mejor que la formulación con almidón (PD02-316).

Para evaluar los efectos del ácido esteárico frente al SSF como lubricante sobre la estabilidad de la formulación prototipo seleccionada, se fabricaron PD02-373 y PD02-373A. El tamaño del lote fue de 500 g. El proceso de fabricación consistió en el premezclado de los ingredientes intragranulares en la cuba del granulador, seguido de mezclado con adición de agua para granular, amasado húmedo, secado en lecho fluidizado, molienda conjunta, lubricación y encapsulación. Las composiciones se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 9: Formulación prototipo fabricada para evaluar el ácido esteárico en la estabilidad (PD-373 no es de acuerdo con las reivindicaciones)

Nº de lote	PD02-373	PD02-373A
Ingredientes	cantidad (% en peso)	
Compuesto 1 HBr	0.152	0.152
Manitol 50C	55.85	55.85
MCC PH101	30	30
HPMC E5	5	5
pH bajo SSG	5	5
Ácido esteárico	0	4
Fumarato de estearilo sódico	4	0
Total	100%	100%

El ácido esteárico proporcionó una estabilidad química y quiral aceptable basada en los datos de estabilidad en placa abierto como se muestra en la **FIG. 6A**. El PD02-373A también se envasó como 7 recuentos con y sin 2 g de desecante en un frasco de HDPE de 100 ml para el estudio de estabilidad ICH de desarrollo. En la **FIG. 6B** se resumen los resultados de estabilidad a uno y tres meses. La formulación mostró una estabilidad excelente en todas las condiciones de estabilidad. Los degradantes hidrolíticos fueron ligeramente superiores a 40° C/75% de HR que a 25° C/60% de HR. La presencia del desecante redujo los niveles de degradantes hidrolíticos tanto en condiciones de 25° C/60% de HR como de 40° C/75% de HR. La impureza quiral sólo aumentó ligeramente a 40° C/75% de HR, y el nivel de impurezas no se vio afectado por el desecante. Además, se ha demostrado que el ácido esteárico del proceso RC incrementa drásticamente la estabilidad de la formulación. Por último, el ácido esteárico también minimiza el riesgo de desproporción salina. Por lo tanto, como lubricante para la evaluación posterior se eligió el ácido esteárico.

Para determinar el impacto del disgregante y el aglutinante sobre la disolución de las formulaciones, se ensayó la disolución in vitro de cápsulas de 2 mg (lotes PD02-323, 324, 328 y 329) usando un tampón de citrato de pH 4,5 como medio. La prueba de disolución se realizó a T=0, y después de someterlas a 50° C/0% de HR y 50° C/75% de HR durante 2 semanas. Como se muestra en la **FIG. 7**, la formulación PD02-324 (sin disgregante) mostró la liberación más lenta, aproximadamente el 80% a los 45 min. La formulación PD02-323 (CCS como disgregante) y

PD02-328 (con SSG-Tipo B) mostraron perfiles de disolución muy comparables, demostrando que no hay diferencias significativas entre CCS y SSG-Tipo B como disgregante. La HPMC añadida como solución aglutinante (PD02-329) mejoró la cinética de liberación del fármaco con una liberación de aproximadamente el 94% en el punto temporal de 45 minutos. No se observaron diferencias significativas en la estabilidad de la disolución ni a T=0 ni después del almacenamiento a 50°C/75% de HR durante 2 semanas para todos los lotes.

Por último, se midió el pH de la lechada de las formulaciones prototipo seleccionadas para evaluar el pH microambiental y determinar la propensión a la desproporción de la sal de HBr (pK_a 6,62, pH_{max} 4,62) en la formulación. Como se muestra en la tabla siguiente, la presencia de SSG de pH bajo en la formulación PD02-315 y PD02-328 dio como resultado un pH de la lechada más bajo, 4,67 y 4,65 respectivamente. En cambio, el pH de la lechada de las formulaciones sin disgregante o con CCS estaba por encima de 5,4.

Tabla 10: pH de la lechada de las formulaciones prototipo evaluadas con el proceso HSWG

Número de lote	pH de la lechada
PD02-314 (MNT/ST/CCS)	5.61
PD02-315 (MNT/ST/SSG-B)	4.67
PD02-316 (MNT/ST/CCS)	5.58
PD02-323 (MNT/ST/CCS)	5.66
PD02-324 (MNT/MCC)	5.44
PD02-328 (MNT/MCC/SSG-B)	4.65
PD02-373A (MNT/MCC/SSG-B)	4.52

Basándose en la estabilidad hidrolítica y quiral, el rendimiento de la disolución y el pH de la lechada, se seleccionó la formulación que contenía manitol, MCC, SSG de bajo pH, HPMC y ácido esteárico como formulación prototipo principal para el proceso HSWG.

7.7 Evaluación de la capacidad de fabricación del proceso HSWG

Además de evaluar la estabilidad y la disolución, los lotes PD02-314, PD02-315, PD02-316, PD02-323, PD02-324, PD02-328 y PD02-329 se caracterizaron por las propiedades del gránulo y la variabilidad del peso de la cápsula. Para el ensayo se evaluaron las cápsulas de los lotes PD02-314, 316, 328 y 329.

En la tabla siguiente se muestran los atributos físicos de la mezcla final, como el tamaño de las partículas, la densidad aparente y la densidad compactada, y el % de RSD en peso de las cápsulas durante el proceso. Todos los lotes demostraron un buen crecimiento de los gránulos, D_{50} de la mezcla final varió entre 120 y 250 μm . Todas las granulaciones demostraron un buen flujo (la relación de Hausner sería menor de 1,29) y demostraron de igual manera un buen control del peso de la cápsula. En general, las RSD del peso de la cápsula durante el proceso fueron inferiores al 1,5%. Los valores de potencia de los lotes seleccionados (PD02-314, 316, 328 y 329) fueron aceptables y se situaron dentro del intervalo del 96,9-103,0%.

Tabla 11: Distribución del tamaño de partícula, densidad y variación del peso en proceso (% RSD) de la mezcla final de los lotes de HSWG prototipo

Número de lote	Tamaño de partícula medio(μm)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	BD (g/ml)	TD (g/ml)	% de RSD del peso en proceso
PD02-314	115.2	~80	~150	~280	0.47	0.60	0.96-1.46
PD02-315	210.4	~80	~200	~600	0.61	0.77	0.99-1.10
PD02-316	149.3	~50	~150	~450	0.56	0.72	1.18-1.46
PD02-323	116.6	~80	~120	~280	0.54	0.66	0.47-0.61
PD02-324	218.8	~100	~250	~550	0.59	0.70	0.38-0.47
PD02-328	144.7	~80	~150	~350	0.56	0.67	0.43-0.67
PD02-329	229.7	~80	~200	~650	0.57	0.71	0.43-0.58

En conclusión, en base a los perfiles aceptables de estabilidad en placa abierto y de liberación de disolución rápida, así como a los datos aceptables de los ensayos demostrados anteriormente, se descubrió que el proceso HSWG es un proceso de fabricación viable para cumplir con los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico.

7.8 Estudio de determinación de la variedad de excipientes para la formulación del Compuesto 1 HBr

Para identificar la composición cuantitativa del producto farmacéutico Compuesto 1 HBr para estudios pivotaes, se determinaron los impactos de los niveles de excipientes intragranulares seleccionados sobre la capacidad de fabricación y los atributos de calidad de las cápsulas. El diseño del estudio consistió en un DoE factorial completo de 2^3 con 2 lotes de punto central, como se muestra en la tabla siguiente. Las tres variables del estudio fueron los niveles de MCC, HPMC y SSG. El nivel de API se fijó en el 0,653% en peso para obtener las concentraciones de las

cápsulas (0,4-1,6 mg) variando el peso de llenado. El nivel de ácido esteárico extragranular también se fijó en el 4% en peso en este estudio. El nivel de manitol se ajustó para sumar hasta el 100%.

Tabla 12: Diseño del estudio del estudio de variedad de excipientes

MCC PH101	HPMC E5	SSG Tipo B	Manitol soc	Ácido Esteárico	Compuesto 1 HBr	Total	Número de Lote
% en peso							
10	3	3	79.347	4	0.653	100	PD02-401
30	7	7	51.347	4	0.653	100	PD02-402
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-403
30	3	3	59.347	4	0.653	100	PD02-404
10	7	3	75.347	4	0.653	100	PD02-405
30	7	3	55.347	4	0.653	100	PD02-406
10	3	7	75.347	4	0.653	100	PD02-407
30	3	7	55.347	4	0.653	100	PD02-408
10	7	7	71.347	4	0.653	100	PD02-409
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-410

La distribución del tamaño de las partículas de los gránulos molidos y la densidad aparente y compactada de las mezclas finales se enumeran en la tabla siguiente. En general, los lotes que contenían una mayor proporción de HPMC como aglutinante dieron como resultado gránulos con un tamaño medio de partícula mayor; mientras que los lotes que contenían una combinación de los niveles más altos de MCC y los niveles más bajos de HPMC dieron como resultado un tamaño medio de partícula más bajo (PD02-404 y PD02-408), respectivamente. El análisis de tendencias mostró que todas las variables evaluadas ejercían un impacto estadísticamente significativo sobre las propiedades físicas de los gránulos, con valores p de 0,00038 y 0,00302 para MCC y HPMC, respectivamente. En cuanto a los componentes individuales, el nivel de MCC tuvo una correlación negativa con la PSD y la densidad, donde se observó que un aumento de los niveles de MCC producía gránulos más pequeños con menor densidad. Por el contrario, se estableció una correlación positiva sobre la densidad y la PSD con un aumento del nivel de HPMC. De manera similar, el nivel de SSG estudiado no demostró un impacto sustancial sobre la PSD, pero sí sobre la densidad, con un valor P de 0,026.

Tabla 13: Distribución del tamaño de partícula de los gránulos molidos y densidad de la mezcla final

Número de lote	Tamaño de partícula medio (µm)	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)	BD (g/ml)	TD (g/ml)
PD02-401	178.5	~50	~200	~480	0.63	0.82
PD02-402	157.1	~75	~190	~380	0.50	0.61
PD02-403	160.9	~50	~200	~400	0.56	0.68
PD02-404	109.4	~50	~120	~280	0.53	0.67
PD02-405	213.6	~80	~250	~550	0.59	0.75
PD02-406	168.6	~100	~220	~380	0.54	0.66
PD02-407	109.3	~30	~100	~320	0.57	0.71
PD02-408	109.9	~50	~140	~280	0.50	0.64
PD02-409	234.4	~90	~250	~650	0.59	0.80
PD02-410	159.4	~80	~180	~400	0.54	0.67

La evaluación de la adherencia de las mezclas finales seleccionadas demostró una baja propensión de las mezclas finales a adherirse a la cara del pasador de apisonamiento durante el proceso de encapsulación.

La evaluación del flujo de las mezclas finales de todos los lotes se llevó a cabo usando un probador de célula de cizallamiento anular. Los datos de flujo indican que todos los lotes entran en el régimen de flujo libre ($ffc > 10$). Se anticipó que el impacto del flujo de polvo sobre la variabilidad del peso de la cápsula sería muy bajo.

Para determinar el riesgo de desproporción entre la sal y la base libre en la formulación, se midió el pH de la lechada en las mezclas finales. El pH de la lechada de todas las mezclas varió entre 4,43 y 4,72. Teóricamente, el grado de desproporción podría ser del ~1% en el intervalo de pH microambiental de 4,43-4,72 de la formulación (la pKa del API es de 6,62).

Para evaluar la homogeneidad de la granulación, se realizó un ensayo de corte por tamiz en gránulos molidos de lotes seleccionados. La media del ensayo de corte por tamiz de los lotes ensayados varió entre ~93-98% y las RSD

fueron menores del 15%. Sobre la base de los resultados, las granulaciones probadas demostraron una homogeneidad aceptable y los riesgos de CU se consideraron bajos.

Se tomaron muestras de las cápsulas a intervalos regulares durante el proceso de encapsulación para comprobar la uniformidad del contenido estratificado. Todos los lotes mostraron un buen control del peso de la cápsula; los pesos medios de las cápsulas de los lotes se situaron dentro del intervalo del $100\pm 1\%$ y el % de RSD varió entre el 0,95% y el 2,45%. Todos los lotes mostraron una uniformidad del contenido aceptable; los valores medios de CU variaron entre el $100\pm 2\%$, los RSD fueron del 4,7% o menos, y los valores de AV fueron menores de 7, excepto en el lote PD02-405 (AV 11,4, RSD 4,7%). Las potencias individuales de las cápsulas de todos los lotes variaron entre el 93 y el 107%. La elevada variabilidad de la CU del lote PD02-405 podría atribuirse a su relativamente mayor variabilidad de peso (RSD 2,45%). Tras la corrección del peso, el valor de RSD del CU disminuyó del 4,7% al 3%. La optimización de los parámetros de encapsulación mejoraría aún más la variabilidad del peso de la cápsula y, por tanto, la variabilidad del CU. Un análisis de tendencias demostró que las variables de formulación (los niveles de MCC, HPMC o SSG) no influyeron significativamente en la RSD y la media del CU corregido por peso.

El rendimiento de disolución de las cápsulas de 1.6 mg de los lotes PD02-403, 406, 407 se evaluó a pH 4.5 (volumen medio 500 ml) usando el aparato de disolución USP Tipo-II a 50 rpm. Los resultados (**FIG. 8**) muestran que los perfiles de disolución de los tres lotes fueron similares, pero PD02-407, el lote extremo con los niveles más bajos de MCC e HPMC y el nivel más alto de SSG a pH bajo, demostró una disolución más rápida en general en comparación con los otros dos lotes.

Se realizó un estudio de estabilidad acelerada en placa abierta de dos semanas de duración a 50° C/0% de HR y 50° C/75% de HR para evaluar el impacto de las variables de formulación sobre la estabilidad química y quiral. Se evaluaron tres lotes PD02-401, 402, 403. Los datos mostraron que los intervalos de niveles de excipientes evaluados en este estudio no afectaron a la estabilidad química o quiral de las formulaciones.

El estudio DoE del intervalo de excipientes demostró que los niveles de excipientes evaluados en este estudio no tuvieron ningún impacto práctico sobre los atributos de calidad del producto, como CU, disolución y estabilidad química y quiral. Los lotes de punto central se fabricaron de manera reproducible y mostraron una buena estabilidad y perfil de disolución. Basándose en estas observaciones, se propuso la formulación de punto central que figura en la tabla siguiente como producto farmacéutico para el estudio de biodisponibilidad humana (BA). El nivel de sustancia farmacéutica podría variar entre el 0,164 y el 0,653% y el nivel de manitol se ajustará en consecuencia. Las concentraciones potenciales de la cápsula, de 0,1 mg a 1,6 mg, podrían alcanzarse variando el peso de llenado de la cápsula entre 70-280 mg.

Tabla 14: Selección de la composición optimizada de la formulación mediante el proceso HSWG sobre la base de la variedad del estudio DoE de variedad de excipientes para estudio BA en humanos

Ingredientes	Cantidad (% en peso)	
	0.164% DL	0.653% DL
Compuesto 1 HBr	0.164	0.653
Manitol 50C	65.836	65.347
MCC PH101	20	20
HPMC E5	5	5
pH bajo SSG	5	5
Ácido esteárico	4	4
Total	100%	100%
Posible dosis (mg)	0.1 a 0.4	0.4 a 1.6
Peso de llenado (mg)	70 - 280	70 - 280

7.9 Descripción del proceso de fabricación

Los ingredientes intragranulares API, manitol, MCC, SSG de bajo pH y HPMC se dosificaron de acuerdo con la lista de materiales y se cargaron en un recipiente del granulador. Los materiales se mezclaron en seco y se granularon añadiendo una cantidad predeterminada de agua al lecho de polvo en el recipiente del granulador. A continuación, los gránulos húmedos se transportaron al secador de lecho fluidizado y se secaron a una temperatura de aire de entrada preestablecida. El volumen de aire de entrada se ajustaba para mantener una altura aceptable del lecho fluidizado. Los gránulos secos se pasaron por un comil y los gránulos molidos se mezclaron adicionalmente con el ácido esteárico previamente tamizado en un mezclador de tolva para obtener la mezcla final. La mezcla final se

introdujo en cubiertas de cápsulas Vcaps Plus HPMC con un peso de llenado predeterminado. Finalmente, las cápsulas se despolvaron y se clasificaron por peso.

DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN DE BASE LIBRE DEL COMPUESTO 1 (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Las siguientes formulaciones de base libre del Compuesto 1 se han descrito con anterioridad en la Solicitud de Estados Unidos N° 16/737,721. Por conveniencia de referencia, estas formulaciones se denominan en lo sucesivo en algunas realizaciones como formulación de base libre (FB) de mezcla directa (DB) con ácido fumárico (FA).

Tabla 15: Composiciones de formulación de base libre al 0,13%, 0,5% y 1% de DL por proceso de mezcla directa (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Ingredientes	0.1 mg	0.5 mg	2 mg
	% en peso	% en peso	% en peso
Compuesto 1	0.133	0.5	1.0
Dimetil Sililato de Sílice (Aerosil R972)	0.5		
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)		1.0	2.0
Manitol (Pearlitol 200 SD)	92.37	91.5	90.0
Ácido fumárico Grado farmacéutico (Polvo)	3.0	3.0	3.0
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Veg)	4.0	4.0	4.0
Peso total de llenado	100.00	100.00	100.00

El estudio de estabilidad ICH junto con el modelado ASAP demostraron que tanto las cápsulas de 0,1 como las 0,5 mg de las formulaciones de base libre que se fabricaron mediante el proceso de mezclado directo tendrían una estabilidad aceptable cuando se envasaran en frascos de HDPE con 2 g de desecante. Sorprendentemente, las cápsulas de 2 mg de potencia con una DL más alta así como un nivel más alto de Aerosil 200 como antiadherente (o deslizante) demostraron la peor estabilidad. Esta observación es contraintuitiva y parece deberse al nivel de Aerosil en la formulación. Además, el grado de Aerosil usado en las cápsulas de 0,1 mg no tiene aceptación en el mercado mundial.

Se realizaron varios estudios para evaluar el impacto de los excipientes o sus niveles sobre la calidad del producto (estabilidad, disolución, etc.) o la capacidad de fabricación (por ejemplo, adherencia) e identificar potenciales excipientes alternativos.

7.10 Evaluación de los efectos del dióxido de silicio coloidal

Para evaluar la viabilidad de eliminar el Aerosil de la formulación, se evaluó la capacidad de fabricación de los lotes sin Aerosil. En ausencia de Aerosil en la formulación, se observó que durante el proceso de encapsulación el polvo se pegaba al pasador de apisonamiento y que el ensayo de la cápsula era bajo. Un antiadherente alternativo, Cab-O-Sil M5P no mejoró el perfil de estabilidad en un estudio acelerado en placa abierta.

7.11 Evaluación de los lubricantes alternativos

Para mitigar el posible problema de adherencia de la formulación sin Aerosil, se evaluó la capacidad de fabricación de las formulaciones con lubricantes más eficientes, como SSF y estearato de magnesio. Como sustituto, se llevó a cabo la evaluación de la adherencia de las formulaciones con la mayor carga de fármaco proyectada (2,56% en peso) con un 4% de SA, un 4% de SSF o un 2% de estearato de magnesio usando un simulador de compactación. También se evaluó un nivel más alto de SA (8% en peso). Las composiciones se indican en la tabla siguiente.

Tabla 16: Formulaciones de base libre prototipo con ácido fumárico mediante proceso de mezcla directa - Evaluación del potencial de adherencia de lubricantes alternativos (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Número de Lote	PD01-408-A	PD01-408-B	PD01-408-C	PD01-408-D
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Compuesto 1	2.56	2.56	2.56	2.56
Manitol (Pearlitol 200 SD)	90.44	86.44	90.44	92.44
Ácido fumárico grado farmacéutico (polvo)	3.00	3.00	3.00	3.00
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Grado Veg)	4	8		
Fumarato de Estearilo Sódico (PRUV)			4	
Estearato de magnesio (Hyqual Grado Veg)				2
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Para evaluar el potencial de adherencia/formación de película, se elaboraron 10 compactos sucesivamente usando herramientas de cara plana de 9 mm a cada fuerza de compresión (100 N, 500 N y 2500 N). La cara del punzón se examinó con una lente de aumento y se clasificó en orden para adherencia y formación de película sobre la base de los siguientes criterios: Sin neblina parece prácticamente limpia (grado 0); Polvo ligero (mínima neblina/polvo, reflejos nítidos) (grado 1); Neblina ligera (reflejos ligeramente difusos) (grado 2); Neblina moderada (reflejos notablemente difusos y reducidos) (grado 3); Neblina intensa (sin reflejos de luz) (grado 4); Ligera acumulación de cera (<1 mm²) (grado 5); acumulación de cera moderada (1~2 mm²) (grado 6); acumulación de cera extensa en múltiples áreas de estampado (grado 7); el estampado cubierto en su mayor parte por acumulación (grado 8); No se aprecia estampado (grado 9); la adherencia afecta al peso del comprimido (grado 10). En la tabla siguiente se resume la clasificación de las observaciones de adherencia/filmación. Los resultados sugieren que la SSF al 4% parece ser sólo ligeramente mejor que las otras tres composiciones.

Tabla 17: Resumen de la tendencia a la adherencia/formación de película después de la compactación con 10 compactos sucesivos usando formulaciones prototipo

Fuerza (Newtons)	PD01-408-A (4% SA)	PD01-408-B (8% SA)	PD01-408-C (4% SSF)	PD01-408-D (2% de Estearato de Mg)
100	3 o 4	1 o 2	1	1 o 2
500	4	3	2 o 3	3 o 4
2500	6	6	5	5 o 6

En un estudio de estabilidad acelerada en placa abierta, las cápsulas de 0,1 mg de potencia de las formulaciones prototipo con SSF (PD01-405A) o estearato de Mg (PD01-405B) fabricadas mediante el proceso de mezcla directa mostraron mejor estabilidad que las cápsulas de 0,1 mg de mezcla directa con Aerosil 972 (Cap-16). Sin embargo, como se ha indicado anteriormente, la formulación posterior y las cápsulas de mezcla directa de 0,5 mg con Aerosil 200 presentan una buena estabilidad en configuraciones envasadas. Los resultados de estabilidad sugieren que, con una configuración de envasado adecuada, puede usarse cualquiera de estos tres lubricantes en las formulaciones de mezcla directa.

Tabla 18: Formulaciones de base libre prototipo mediante el proceso DB usando lubricantes alternativos (PD01-405-A/B) al 0,14% de DL (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Número de Lote	PD01-405-A	PD01-405-B	Cap-16
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso
Compuesto 1	0.14	0.14	0.13
Manitol (Pearlitol 200 SD)			91.87
Manitol (Pearlitol Flash)*		92.86	94.86
Ácido fumárico grado farmacéutico (polvo)		3.00	3.00
Dimetil sililato de sílice (Aerosil® R972)			2.00
Ácido esteárico (Hystrene 5016 grado Veg)			3.00
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)		4.000	
Estearato de magnesio (Hyqual Grado Veg)			2.00
Total		100.00	100.00
*Pearlitol Flash es una mezcla coprocesada de manitol y almidón pregelatinizado (~80%-20% en peso).			

7.12 Evaluación del nivel de acidificante

Se fabricaron formulaciones de base libre prototipo con niveles variables (0-4% en peso) de FA usando un proceso de mezclado en seco. Las composiciones de las formulaciones se enumeran en la tabla siguiente. Las formulaciones contenían Pearlitol flash como diluyente y ningún Aerosil. El pH de la lechada de la formulación varió entre 4,3 al 0% de AF y 2,2 al 4% de FA. En un estudio acelerado de placa abierta, incluso en condiciones de alta temperatura y alta humedad, la estabilidad general de las formulaciones que contenían hasta un 3% de AF fueron mejores que la formulación base sin mezcla directa Cap-16. Las composiciones se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 19: Prototipo de formulación de base libre fabricada mediante mezclado directa - Evaluación de los niveles de FA (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Número de lote	PD01-403-A	PD01-403-B	PD01-403-C	PD01-403-D	PD01-403-E	PD01-403-F
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Compuesto 1	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133
Manitol (Pearlitol Flash)*.	95.867	95.367	94.867	93.867	92.867	91.867

(continuación)

Número de lote	PD01-403-A	PD01-403-B	PD01-403-C	PD01-403-D	PD01-403-E	PD01-403-F
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
Ácido fumárico grado farmacéutico (polvo)		0.500	1.000	2.000	3.000	4.000
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Veg)	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

*Pearlitol Flash es una mezcla coprocesada de manitol y almidón pregelatinizado (~80%-20% en peso).

7.13 Evaluación de diluyentes alternativos

Durante la fabricación del lote clínico, se descubrió que el proceso DB no era robusto debido a las variaciones en CU, especialmente para el lote de baja carga de fármaco (0,13% en peso). Teniendo en cuenta el riesgo de CU inherente al proceso de mezcla directa para fabricar productos de dosis bajas, se evaluaron plataformas de fabricación alternativas como HSWG, FBG y RC para mitigar el riesgo potencial de CU.

Se evaluaron diluyentes alternativos como manitol, MCC, almidón, combinación coprocesada de manitol/almidón (Pearlitol flash) que son propicios para los procesos de fabricación. Las composiciones de formulación evaluadas se enumeran en la tabla siguiente. El lote PD01-403A con Pearlitol flash se fabricó usando un proceso de compresión directa, mientras que el lote PD01-596 que contenía manitol 50C, MCC PH101 y almidón pregelatinizado se fabricó mediante un proceso HSWG. A pesar de las diferencias en los procesos de fabricación, los diluyentes e incluso los lubricantes, ambas formulaciones mostraron una buena estabilidad.

Tabla 20: Composiciones de base libre prototipo fabricadas mediante proceso de mezclado directo y HSWG - Evaluación de diluyentes alternativos (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Número de Lote	PD10-403-A	PD10-596
Ingrediente	% en peso	% en peso
Compuesto 1	0.133	0.14
Manitol (Pearlitol SOC)		56.86
Manitol (Pearlitol Flash)*	95.867	
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)		20.00
Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón-1500)		20.00
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Veg)	4.000	
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)		3.00
Total	100.00	100.00
*Pearlitol Flash es una mezcla coprocesada de manitol y almidón pregelatinizado (~80%-20% en peso).		

Se evaluó la disolución in vitro del lote PD01-596 que contenía MCC. En un medio con pH 2,0, la liberación del fármaco fue incompleta, sólo ~85% al 90% de liberación a los 60 minutos para la muestra inicial de la cápsula y después del almacenamiento durante tres meses a 40° C/75% de HR. La liberación incompleta del fármaco de la formulación que contiene MCC puede afectar potencialmente al rendimiento biológico.

7.14 Evaluación del SSG como disgregante

Para mitigar la disolución incompleta de la formulación que contenía MCC, se evaluó el efecto del SSG como disgregante sobre la disolución de las cápsulas, ya que era compatible con la base libre del Compuesto 1. En la siguiente tabla se muestran las composiciones de las cuatro formulaciones evaluadas en este estudio. Los lotes PD01-597, 597A, 660 y 660A se fabricaron sin SSG, sólo con SSG extragranular, con SSG tanto intra como extragranular y sólo con SSG intragranular, respectivamente. La carga de fármaco fue del 2,72% para obtener cápsulas de 2 mg de fuerza para el estudio de disolución. Todos los lotes se fabricaron mediante el proceso HSWG.

Tabla 21: Formulaciones de base libre prototipo fabricadas mediante el proceso HSWG - Evaluación de los impactos del disgregante (no de acuerdo con la invención)

Número de Lote	PD01-597	PD01-597-A	PD01-660	PD01-660-A
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
<i>Excipientes intragranulares</i>				
Compuesto 1	2.72	2.72	2.77	2.77
Manitol (Pearlitol 50C)	54.28	44.28	51.23	53.23
Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	20.00	20.00	20.00	20.00
Celulosa microcristalina(Avicel MCC, PH-101)	20.00	20.00	20.00	20.00
Glicolato de almidón sódico (Explotab ®)			3.00	3.00
<i>Excipientes extragranulares</i>				
Glicolato de almidón sódico (Explotab ®)		10.00	2.00	
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	3.00	3.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

En la **FIG. 9** se muestran los perfiles de disolución en medio con pH 2 de los cuatro lotes. La disolución del lote sin SSG (PD0-597) fue incompleta, la liberación global fue sólo del ~80% en el punto temporal de 60 minutos. La incorporación de SSG extragranular únicamente no mejoró el perfil de disolución (PD01-597A). Por el contrario, la adición de SSG sólo intragranular (PD01-660A) y de SSG tanto intra como extragranular (PD01-660) mejoró significativamente la tasa de liberación; la liberación global fue del ~93% a los 60 minutos. Los resultados sugieren que si se desarrollara una formulación que contuviese MCC, podría añadirse SSG, por lo menos intragranularmente, para mejorar el perfil de disolución.

7.15 Desarrollo del proceso de fabricación

Para identificar un proceso de fabricación adecuado que no sólo fuera escalable, sino que también mantuviera todos los atributos críticos de calidad del producto farmacéutico, se evaluaron diferentes plataformas de fabricación, a saber, mezclado directo, compactación con rodillos y granulación húmeda de alto cizallamiento. Como se muestra en la **FIG. 10A**, la estabilidad química y quiral de la formulación de base libre usando la misma composición (ver la tabla siguiente) para cada proceso resultó ser significativamente mejor para los procesos HSWG/FBD y DB en comparación con el proceso RC. La capacidad de fabricación (alta recuperación del ensayo y control estricto de CU) pudo lograrse usando el proceso HSWG/FBD en comparación con los procesos DB o RC. Como se muestra en la **FIG. 10B**, la disolución in vitro de la formulación con mayor carga de fármaco (ver la tabla siguiente) fue superior y completa cuando se fabricó usando el proceso HSWG/FBD. El orden de clasificación general de las plataformas de fabricación fue HSWG/FBD>DB>RC.

Tabla 22: Composiciones de formulación de base libre para la evaluación del proceso DB/RC/HSWG (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Nº de lote HSWG	PD01-511	PD01-599
Nº de lote RC	PD01-521A/B	PD01-522 A/B
Nº de lote DB	PD01-521 C	PD01-522 C
Ingredientes	Cantidad (% en peso)	Cantidad (% en peso)
Compuesto 1	0.13	2.7
Manitol	76.87	74.3
Almidón	20	20
SSF	3	3
Total	100	100
A = fuerza baja, B = fuerza elevada		

7.16 Estudio de determinación de la variedad de excipientes

Como se ha analizado anteriormente, la granulación húmeda de alto cizallamiento (HSWG) en combinación con el secado en lecho fluido (FBD) se identificó como el proceso de fabricación viable para las cápsulas del Compuesto 1. El intervalo de carga del fármaco en la formulación fue de aproximadamente el 0,13% al 2,7% en peso para alcanzar el intervalo de dosis previsto de potencia de las cápsulas de 0,1 mg a 10 mg en un tamaño de cápsula no mayor de tamaño 0.

Para optimizar la formulación para el proceso HSWG/FBD, se evaluaron formulaciones prototipo que

comprendían formulaciones de MNT/almidón/SSF y MNT/almidón/MCC/SSF en lotes de 3 kg. También se evaluaron factores como el tipo de fluido de granulación (agua o 15% de lechada de almidón), el nivel de fluido de granulación, la velocidad de pulverización y el tiempo de amasado húmedo. El nivel de SSF (lubricante) se mantuvo constante al 1% en todas las formulaciones evaluadas durante el mezclado final. Los gránulos obtenidos eran de buena calidad y poseían un buen flujo, lo que a su vez dio como resultado cápsulas con una ajustada variabilidad de peso. Durante la encapsulación no se observó ninguna adherencia en la cara de los pasadores de apisonado. Ambas formulaciones (MNT/almidón y MNT/almidón/MCC) dieron como resultado una buena CU; sin embargo, los valores medios de la declaración de etiquetado fueron aproximadamente un 5-8% superiores para los lotes fabricados. La disolución a T=0 fue más rápida para la formulación MNT/almidón que para las formulaciones que contenían MCC. El estudio de estabilidad en placa abierta mostró una buena estabilidad química y quiral para ambas formulaciones evaluadas. La pulverización de agua o de lechada de almidón tampoco influyó en los gránulos obtenidos. De los resultados preliminares se descubrió que el MCC no es crítico ni para el crecimiento de la granulación ni para controlar el punto final de la granulación. Además, influyó negativamente en el rendimiento de la disolución in vitro. Basándose en los resultados anteriores, se seleccionó la formulación basada en MNT/almidón/SSF como la formulación prototipo principal para el proceso HSWG/FBD.

Para identificar la composición cuantitativa de la formulación a base de MNT/almidón/SSF mediante el proceso HSWG, se evaluaron los impactos de los niveles de los excipientes sobre los atributos de calidad del producto. Las composiciones detalladas del estudio de la variedad de excipientes se enumeran en la tabla siguiente. Los lotes se fabricaron usando el proceso HSWG/FBD a escala de 3 kg, en el que se pulverizó agua como fluido de granulación.

Tabla 23: Composición de la formulación para el estudio de la variedad de excipientes para el proceso HSWG (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Número de lote	PD01-692	PD01-693	PD01-696	PD01-697	PD01-701	PD01-702
Ingrediente	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso	% en peso
<i>Excipientes intragranulares</i>						
Compuesto 1	0.133	0.133	0.667	0.667	2.667	2.667
Manitol (Pearlitol 50C)	88.867	68.867	78.333	78.333	66.333	86.333
Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	10.00	30.00	20.00	20.00	30.00	10.00
Agua purificada*	18.65	30.67	27.84	26.50	32.46	15.22
<i>Excipientes extragranulares</i>						
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
*El agua purificada se eliminó tras el secado						

Se descubrió que los gránulos obtenidos eran de buena calidad, con propiedades de flujo que variaban entre la fluidez fácil y la fluidez libre. El resumen de la caracterización física de las mezclas finales figura en la tabla siguiente.

Tabla 24: Resumen de la caracterización física de Formulaciones del DoE de la variedad de excipientes usando las mezclas finales

Número de Lote	Tamaño de partícula medio (µm)	D10	D50	D90	BD (g/ml)	TD (g/ml)
PD01-692	144.6	~NMT 75 µm	~165 µm	~NMT 375 µm	0.63	0.83
PD01-693	175.8	~NMT 87 µm	~212 µm	~NMT 430 µm	0.65	0.87
PD01-697	173.7	~NMT 60 µm	~230 µm	~NMT 430 µm	0.62	0.86
PD01-696	193.9	~NMT 90 µm	~245 µm	~NMT 490 µm	0.63	0.88
PD01-701	197.4	~NMT 88 µm	~200 µm	~NMT 560 µm	0.64	0.87
PD01-702	125.6	~NMT 70 µm	~135 µm	~NMT 350 µm	0.63	0.83

La encapsulación de todos los lotes dio como resultado cápsulas con un control estricto del peso de las cápsulas. Como se indica en la tabla siguiente, la media de CU de todos los lotes investigados fue ligeramente más alta (101,6-104,3%), aunque las RSD de CU fueron ajustadas y todos los valores de AV estuvieron dentro del intervalo aceptable.

Tabla 25: Resumen de uniformidad de contenido de los Lotes del DoE de la variedad de formulaciones

Dosis (mg)	0.1		0.5		2	
MEDIA	101.6	103.1	104.3	104.2	103.0	101.8
% DE RSD	2.6	1.7	1.1	1.2	1.9	2.0

(continuación)

Dosis (mg)	0.1		0.5		2	
DESVIACIÓN EST.	2.6	1.7	1.2	1.2	1.9	2.1
AV	6.3	5.8	5.7	5.7	6.1	5.2

La liberación por disolución a pH 2.0 (T=0) de todos los lotes fabricados también demostró perfiles de liberación rápidos y completos como se muestra en la FIG. 11. La estabilidad química (FIG. 12A) y quiral (FIG. 12B) a 70° C/0% de HR y 60° C/75% de HR demostraron un producto farmacéutico estable tras el almacenamiento durante 3 y 7 días, respectivamente. Además, la estabilidad del producto farmacéutico siguió una relación lineal con la carga de fármaco, donde las formulaciones con mayor DL demostraron una mejor estabilidad química y quiral. Sin embargo, los lotes de DL 0,13% con almidón al 30% en peso mostraron un nivel relativamente más alto de impurezas RRT 0,41.

Del estudio DoE del intervalo de excipientes puede deducirse que ninguno de los parámetros evaluados demostró un impacto significativo sobre los atributos del producto (CU, Disolución y RI/Estabilidad Quiral); sin embargo, los lotes con un 10% de almidón ofrecieron una ventana de punto final de granulación estrecha en comparación con los lotes con un 20% en peso o un 30% en peso de almidón. Basándose en estas observaciones, se seleccionó la formulación con un 20% de almidón para su posterior desarrollo.

7.17 Composiciones de Formulación de Base Libre (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Basándose en el cribado de las formulaciones prototipo y en los estudios de búsqueda de variedades de formulación, se seleccionó una composición que comprendía manitol-almidón-SSF para su estudio posterior con una DL del 0,13%, 0,26%, 0,5% y 1,33% que podría proporcionar diferentes potencias de dosis, por ejemplo, como se indica en la tabla siguiente.

Tabla 26: Fórmula unitaria del Compuesto 1 al 0,13%, 0,27%, 0,5% y 1,33% de carga de fármaco (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Ingredientes intragranulares		% en peso		% en peso		% en peso		% en peso	
Compuesto 1		0.13		0.27		0.5		1.33	
Manitol 50C		78.87		78.73		78.50		77.67	
Almidón Parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)		20.00		20.00		20.00		20.00	
Agua purificada		Q.S		Q.S		Q.S		Q.S	
Ingredientes extragranulares		% en peso		% en peso		% en peso		% en peso	
Fumarato de estearilo sódico (Pruv)		1.00		1.00		1.00		1.00	
Total (% en peso)		100.00		100.00		100.00		100.00	
Peso total de llenado de la cápsula (mg)		75	300	75	300	80	300	75	300
Potencia de dosis (mg)		0.1	0.4	0.2	0.8	0.4	1.5	1.0	4.0
Cubierta de cápsulas HPMC Vcaps Plus		4	1	4	1	4	1	4	1
*El agua purificada se eliminó al secar									

7.18 Estudio de disolución de múltiples medios

El objetivo del estudio era desarrollar una herramienta de predicción in vitro que pudiera predecir el rendimiento in vivo con cambios en los componentes de la formulación (por conveniencia de referencia, denominada en lo sucesivo formulación de base libre HSWG) y su proceso de fabricación en comparación con la formulación de base libre fabricada usando el proceso de mezclado directo (DB). Se realizaron estudios de disolución in vitro en múltiples medios a pH 2,0, 4,5 y 6,8.

Para evaluar el impacto de los medios de disolución de múltiples medios, se evaluó la potencia de la dosis de 2 mg. Los resultados de este estudio se muestran en la FIG. 13. A pH 2,0, se observó que tanto la formulación de DB como la de base libre de HSWG eran comparables, mientras que cuando el pH se cambió a 4,5 y 6,8, se observó que los perfiles de disolución de la formulación de base libre de HSWG eran más lentos en comparación con la formulación de DB.

También se realizó una prueba de disolución en dos etapas para evaluar el riesgo de precipitación tras la transición del pH fisiológico de 1,2 (0 a 30 minutos) en el estómago a 6,8 (30 a 90 minutos) en el intestino. Se evaluaron las cápsulas de las formulaciones tanto de DB como de base libre de HSWG, a dosis de 0,5 mg. Basándose en los

resultados de la prueba de disolución en dos etapas, como se muestra en la **FIG. 14**, puede deducirse que se preveía que el riesgo de precipitación fuese bajo.

7.19 Formulación de base libre prototipo con ácido fumárico (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Como se ha analizado con anterioridad, se descubrió que la formulación de base libre de HSWG propuesta era más lenta en medios de disolución biorrelevantes. Se fabricó una formulación alternativa con un 1% y un 3% de ácido fumárico a una potencia de dosis de 2 mg. Las composiciones se enumeran en la tabla siguiente. La razón para añadir ácido fumárico a la formulación era mantener el pH del microambiente en un intervalo ácido, ya que la sustancia farmacéutica es soluble a pH más bajos debido a su solubilidad dependiente del pH. El rendimiento de la disolución in vitro se evaluó a pH 4,5, ya que se descubrió que incorporaba la máxima potencia discriminatoria sobre otros medios de disolución.

Tabla 27: Composición de la Formulación Base Libre de HSWG con FA para Estudios PK en Monos a una Dosis de 2 mg

Descripción del producto	Formulación de base libre de DB de 2mg (con 3% de FA)	Formulación de base libre de HSWG de 2mg con 1% de FA	Formulación de base libre de HSWG de 2mg con 1% de FA	Formulación de base libre de HSWG de 2mg (sin FA)
Nº de Lote de Producto	1354-8-2-4	PD01-874	PD01-873	PD01-870
API PSD D _{50/90} (SSA)	15/31 um (0,94 m ² /g)		22/49 um (1,04 m ² /g)	
Ingredientes	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)
Compuesto 1 API*	1.00	1.333	1.333	1.333
Manitol (Pearlitol 50C)**	0.00	76.667	74.667	77.667
Manitol (Pearlitol SD 200)**	90.00	0.00	0.00	0.00
Almidón 1500 (almidón de maíz parcialmente pregelatinizado)	0.00	20.00	20.00	20.00
Ácido fumárico (Penta-polvo)	3.00	1.00	3.00	0.00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	2.00	0.00	0.00	0.00
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Veg)	4.00	0.00	0.00	0.00
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	0.00	1.00	1.00	1.00
Total	100.00	100.00	100.00	100.00
*Basado en la potencia teórica de DS; la cantidad se corrigió para la potencia tal cual.				
**La cantidad varió para compensar la diferencia en la cantidad de API basada en la potencia real.				

Se observó que el rendimiento de liberación de la disolución de las formulaciones HSWG FB con 1% y 3% de FA era significativamente más rápido y más alto en comparación con la formulación DB FB con FA o la formulación HSWG FB sin FA, como se muestra en la **FIG. 15**. Este estudio corroboró la hipótesis de que la incorporación de ácido fumárico contribuía a una mayor disolución del fármaco al mantener un pH microambiental favorable que propiciaba una solubilidad más alta del fármaco.

7.20 Estudio PK en animales - I

Se llevó a cabo un estudio de PK en animal en monos macho para averiguar si hay alguna correlación entre la disolución a pH 4,5 y los perfiles de PK en mono. A cada cohorte se le dosificaron cápsulas de 2 mg de las siguientes formulaciones: formulación DB FB (3% de FA), formulación HSWG FB sin FA, formulación HSWG FB con 1% de FA, y formulación HSWG FB con 3% de FA.

Un diseño de estudio cruzado que comprendía 4 monos machos por cohorte (con un periodo sin tratamiento de por lo menos 1 semana) recibieron las diferentes formulaciones. Además, los monos se mantuvieron en ayunas durante la noche y 4 horas después de la administración. Se recogieron muestras de PK hasta 24 horas después de la dosificación. La formulación HSWG FB sin FA demostró la menor exposición (AUC) y la mayor variabilidad, seguido de la formulación DB FB con 3% de FA, mientras que las formulaciones HSWG FB con 1% y 3% de FA demostraron exposiciones similares y significativamente mayores, como se muestra en la **FIG. 16**.

De igual manera, se observó que el orden de clasificación de la disolución in vitro era similar al orden de clasificación de la AUC in vivo, lo que indica cualitativamente una buena correlación in vitro-in vivo. Basándose en la disolución in vitro a pH 4,5 y en los datos in vivo de la AUC de mono, las formulaciones se ordenaron de la siguiente manera: Formulación HSWG FB con 3% FA $\geq$ Formulación HSWG FB con 1% de FA $\gg$ Formulación DB FB (3% de FA) $>$ Formulación HSWG FB (sin FA).

7.21 Evaluación de la opción de la sal de ácido bromhídrico como formulación alternativa del HSWG

Para evaluar el impacto de la sal de HBr del Compuesto 1 sobre el rendimiento in vitro, se fabricó una formulación de HSWG alternativa de la sal de HBr sin ácido fumárico. En la tabla siguiente se enumera la composición de la formulación de HSWG HBr a una potencia de dosis de 0,5 mg.

Tabla 28: Composición de las cápsulas de 0,5 mg para el estudio PK de mono - 2: formulación DB FB, formulación HSWG FB, y formulación HSWG FB con 3% de FA, y formulación HSWG HBr (no de acuerdo con las reivindicaciones)

Descripción del Producto	Formulación de DB FB (0.5 mg)	Formulación de HSWG FB con 3% de FA (0.5mg)	Formulación de HSWG HBr (0.5mg)	Formulación de HSWG FB (0.5mg)
Nº de Lote de Producto	19B0011	PD02-016	PD02-029	PDO I-869
API PSD D _{50/90} (SSA)	19/64 μ m (0.84 m ² /g)	22/49 μ m (1.04 m ² /g)	Datos no disponibles	22/49 μ m (1.04 m ² /g)
Ingredientes	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)	mg/Cápsula (o % en peso)
Compuesto 1 API*	0.5	0.5	0.57	0.5
Manitol (Pearlitol 50C)**	0	75.5	78.43	78.5
Manitol (Pearlitol SD 200)**	91.5	0	0	0
Almidón 1500 (almidón de maíz parcialmente pregelatinizado)	0	20	20	20
Ácido fumárico (Penta-polvo)	3	3	0	0
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1	0	0	0
Ácido esteárico (Hystrene 5016 Veg)	4	0	0	0
Fumarato de estearilo sódico (PRUV)	0	1	1	1
Total	100	100	100	100
*Basado en la potencia teórica del DS; la cantidad se corrigió para la potencia tal cual.				
**La cantidad varió para compensar la diferencia en la cantidad de API basada en la potencia real.				

No se optimizó la composición de HSWG HBr, sino que, para hacer una comparación directa de la forma de la sustancia farmacéutica (base libre frente a sal de HBr), se dejaron inalterados la composición y el proceso de fabricación.

Se evaluó el rendimiento de disolución de la formulación de HSWG HBr a una potencia de dosis de 0,5 mg frente a la formulación DB FB y HSWG FB, y la formulación HSWG FB con 3% de FA a pH 4,5 como se muestra en la FIG. 17.

La formulación HSWG HBr muestra una disolución más rápida y casi completa en comparación con las formulaciones DB FB, o HSWG FB o HSWG FB con 3% de FA en un medio con pH 4,5.

7.22 Estudio PK en animales - II

Se diseñó otro estudio de PK en monos para una potencia de dosis de 0,5 mg que comprendía las cuatro cohortes siguientes (cuatro monos por cohorte): formulaciones de DB FB, HSWG FB, HSWG FB con 3% de FA, y HSWG HBr. Las composiciones de todas las formulaciones se especifican en la sección anterior.

A partir de este estudio, la formulación HSWG HBr y la formulación HSWG FB con un 3% de FA demostraron

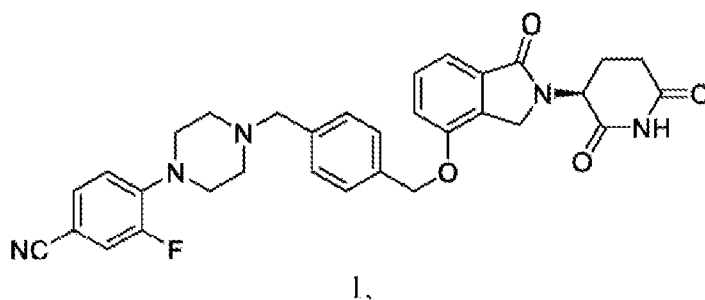
una absorción mucho mayor que las formulaciones DB FB y HSWG FB; en donde la formulación HSWG HBr demostró la AUC más alta entre todas las formulaciones. Se observó que las formulaciones DB FB y HSWG FB mostraron un rendimiento biológico comparable, como se muestra en la **FIG. 18**. El orden de clasificación de las formulaciones basado en la AUC es el siguiente: Formulación HSWG HBr > Formulación HSWG FB con 3% de FA >>> Formulación DB FB con 3% de FA = Formulación HSWG FB.

Tabla 29: Resumen de datos de PK de mono (macho) después de la administración oral de potencias de dosis de 0,5 mg.

Formulación	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _t (ng*h/ml)	Proporción HSWG/DB
Formulación DB FB (3% de FA)	2.8 (1-4)	1.5 (44)	6.0 (39)	--
Formulación HSWG FB (sin FA)	2.5 (2-4)	1.4 (62)	7.3 (38)	C _{max} 7% más baja & AUC _t 20% más alta que DB FB
Formulación HSWG FB con 3% de FA	1.8 (1-2)	7.1 (41)	27.5 (42)	C _{max} & AUC _t ~4.5 veces más alta que DB FB
Formulación HSWG HBr	2.0 (2)	8.7 (43)	33.1 (37)	C _{max} & AUC _t ~5.5 veces más alta que DB FB

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1:



2) una mezcla de manitol y celulosa o una mezcla de manitol y almidón, 3) hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), 4) glicolato de almidón sódico (SSG), y 5) ácido esteárico.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3% en peso; 2) un portador o diluyente en una cantidad de aproximadamente el 70 a aproximadamente el 98% en peso; 3) HPMC en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso; 4) SSG en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 8% en peso; y en donde el portador o diluyente es una mezcla de manitol y celulosa o una mezcla de manitol y almidón, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es una sal de bromhidrato cristalina del Compuesto 1.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde la sal de bromhidrato del Compuesto 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que comprende picos a aproximadamente 10,3, 19,3 y 24,0° 2θ.

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad de la sal de bromhidrato del Compuesto 1 es de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,5% en peso, opcionalmente de aproximadamente el 0,16 a aproximadamente el 0,65% en peso, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente 2) es una mezcla de manitol y celulosa, opcionalmente en donde la celulosa es celulosa microcristalina (MCC).

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el componente 2) es una mezcla de manitol y almidón, opcionalmente en donde el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

(a) la cantidad de la mezcla de manitol y celulosa o de la mezcla de manitol y almidón es de aproximadamente el 80 a aproximadamente el 90% en peso, opcionalmente de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 86% en peso; o

(b) en donde la cantidad de manitol es de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 93% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 35% en peso, opcionalmente en donde la cantidad de manitol es de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 80% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 30% en peso, por ejemplo, en donde la cantidad de manitol es de aproximadamente el 65 a aproximadamente el 66% en peso, y la cantidad de celulosa o almidón es de aproximadamente el 20% en peso, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

9. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la relación en peso entre la celulosa o el almidón y el manitol es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20, opcionalmente de aproximadamente 1:1,7 a aproximadamente 1:8, por ejemplo, en donde la relación en peso de la celulosa o el almidón con el manitol es de aproximadamente 1:3,3, donde aproximadamente significa dentro del 30%.

10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

(a) la HPMC es HPMC E5; y/o

(b) la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7% en peso, opcionalmente en donde la cantidad de HPMC es de aproximadamente el 5% en peso, en donde aproximadamente significa dentro de 30%.

11. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,

(a) en donde el SSG es un SSG de pH bajo; y/o

(b) en donde la cantidad de SSG es de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 7% en peso, opcionalmente en donde la cantidad de SSG es de aproximadamente el 5% en peso, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

12. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 6% en peso, opcionalmente en donde la cantidad de ácido esteárico es de aproximadamente el 4% en peso, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente el 0,16% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 65,84% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; 4) SSG de pH bajo en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso, opcionalmente

(a) que tiene un peso total de aproximadamente 70 mg, opcionalmente contenida en una cápsula de tamaño 4; o bien

(b) que tiene un peso total de aproximadamente 140 mg, opcionalmente contenida en una cápsula de tamaño 2, en donde aproximadamente significa dentro del 30%.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende: 1) una sal de bromhidrato del Compuesto 1 en una cantidad de aproximadamente el 0,65% en peso; 2) manitol en una cantidad de aproximadamente el 65,35% en peso y celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso; 3) HPMC E5 en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; 4) SSG de pH bajo en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso; y 5) ácido esteárico en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso, opcionalmente que tiene un peso total de aproximadamente 70 mg, además opcionalmente que está contenida en una cápsula de tamaño 3, en donde aproximadamente significa dentro de 30%.

15. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método de tratamiento del mieloma múltiple que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 a un paciente que la necesite.

Resultados de degradación química de la prueba de compatibilidad de excipientes
 Perfil de compatibilidad Compuesto-1 HBr-Excipiente (Química)

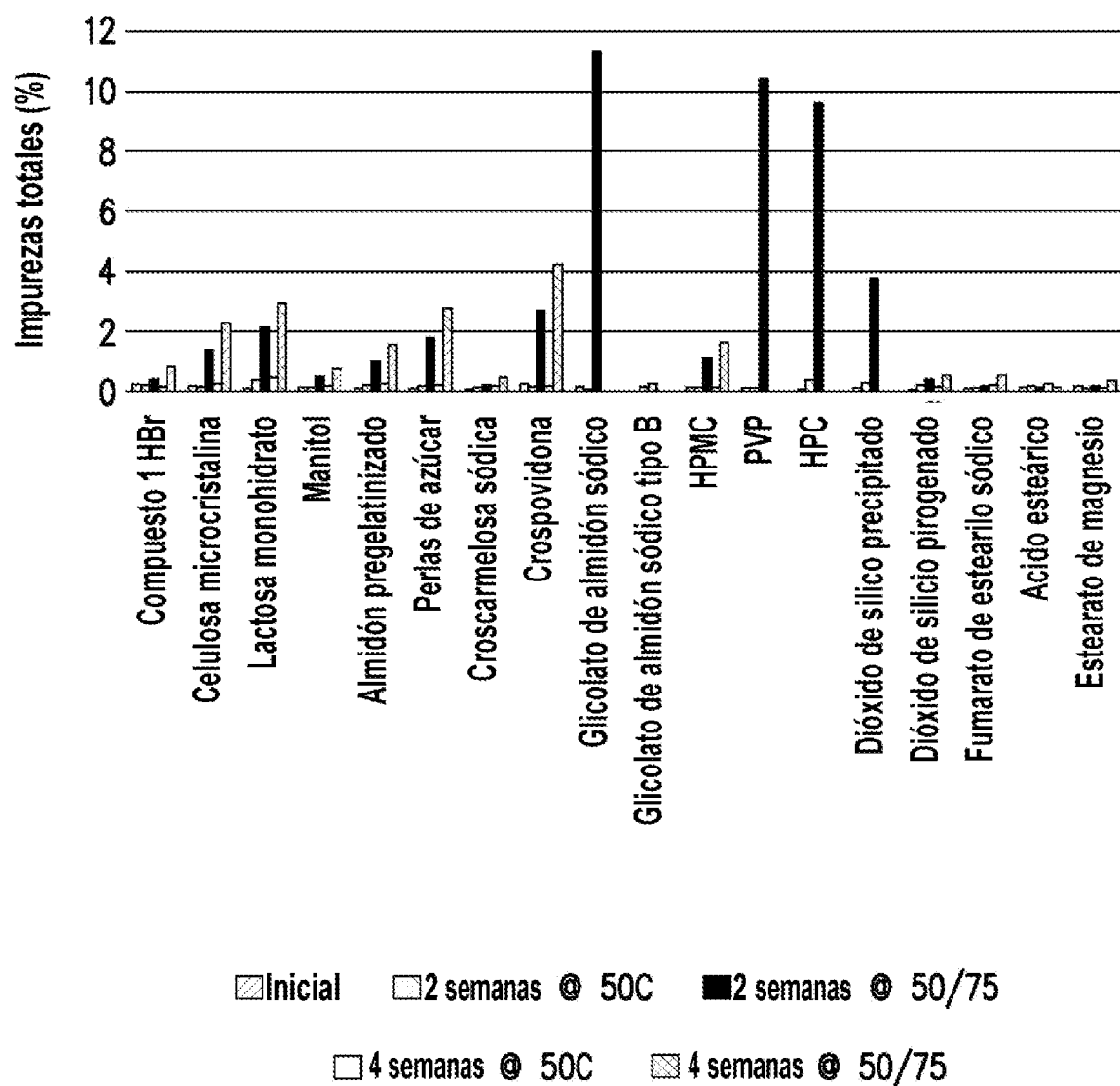


FIG. 1A

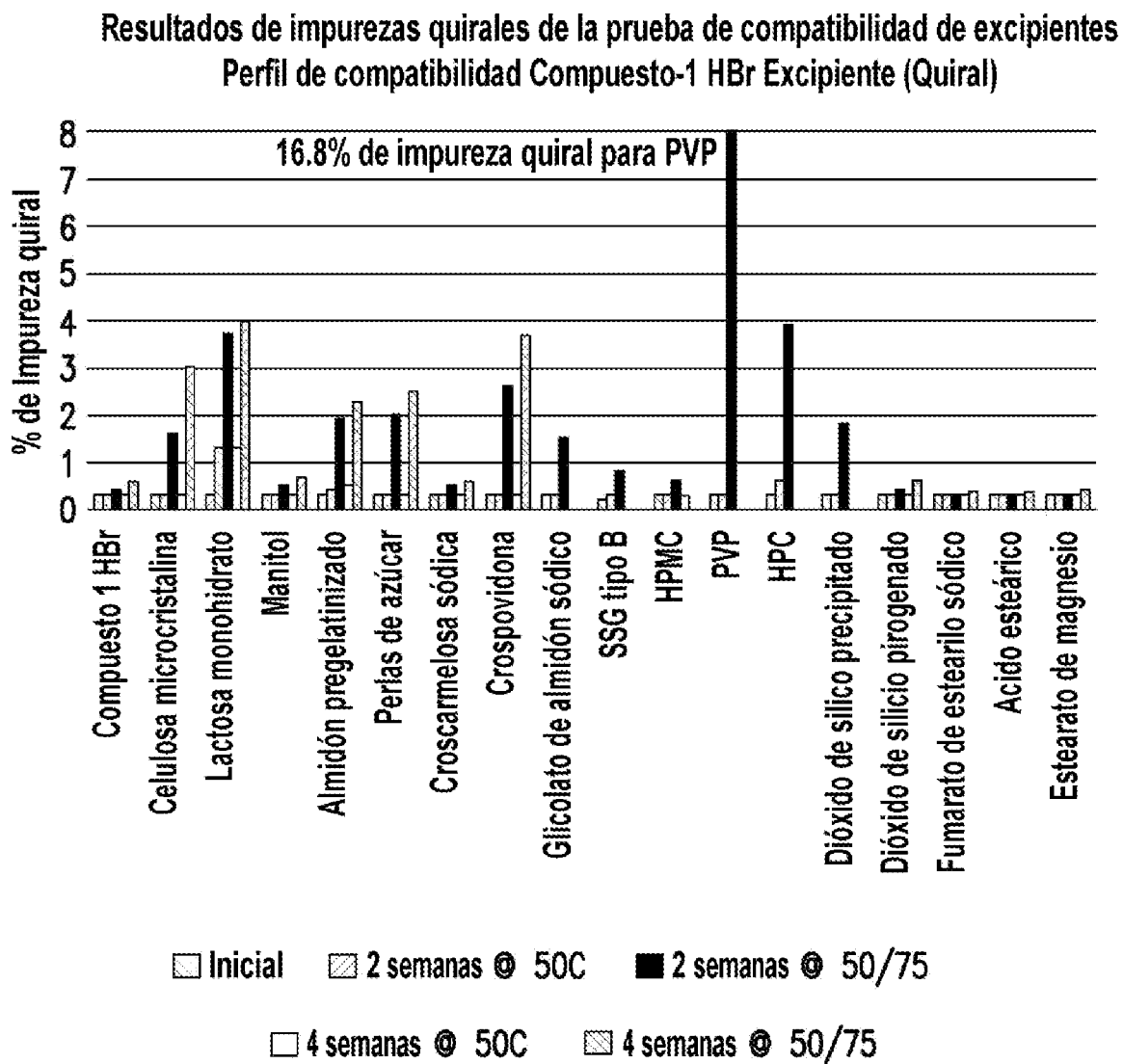


FIG. 1B

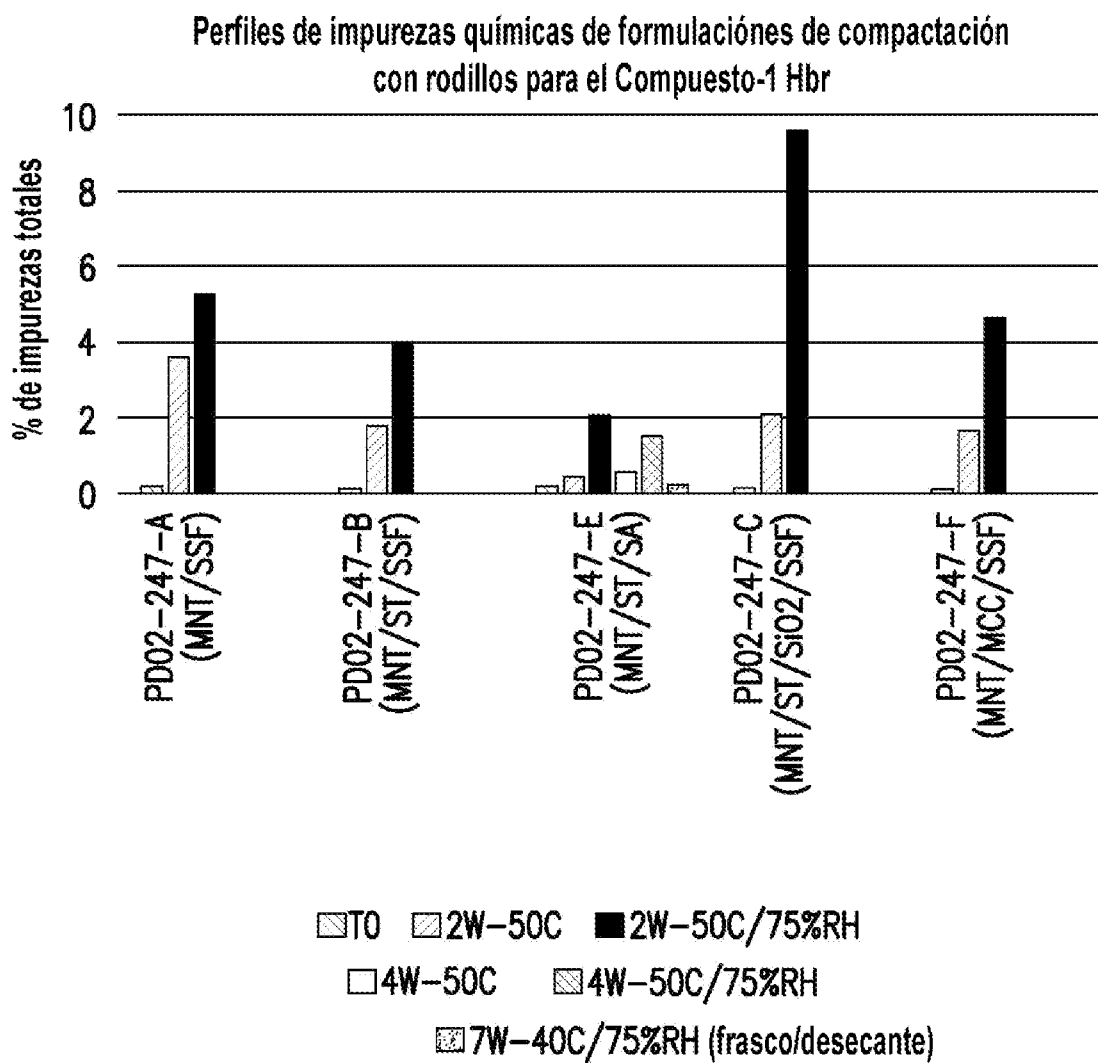


FIG. 2A

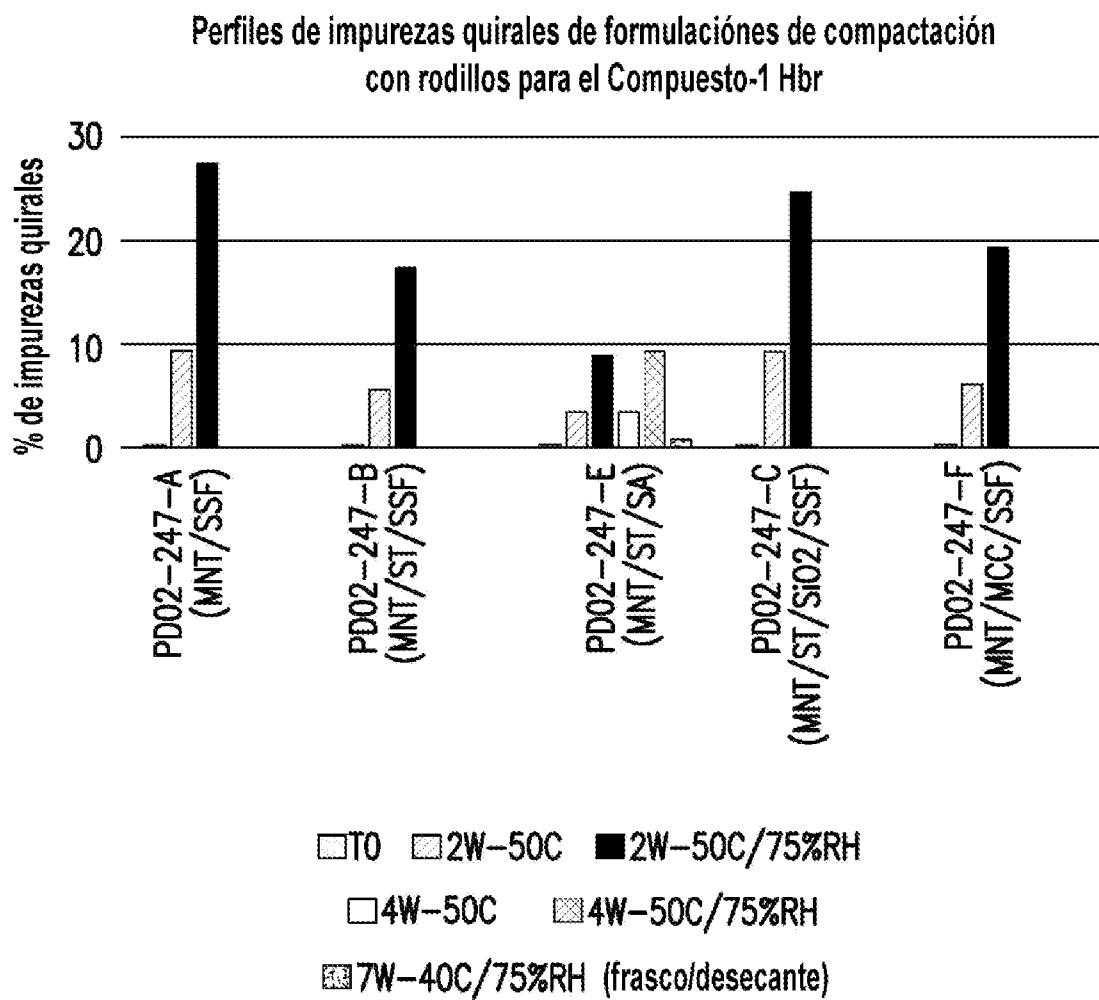


FIG. 2B

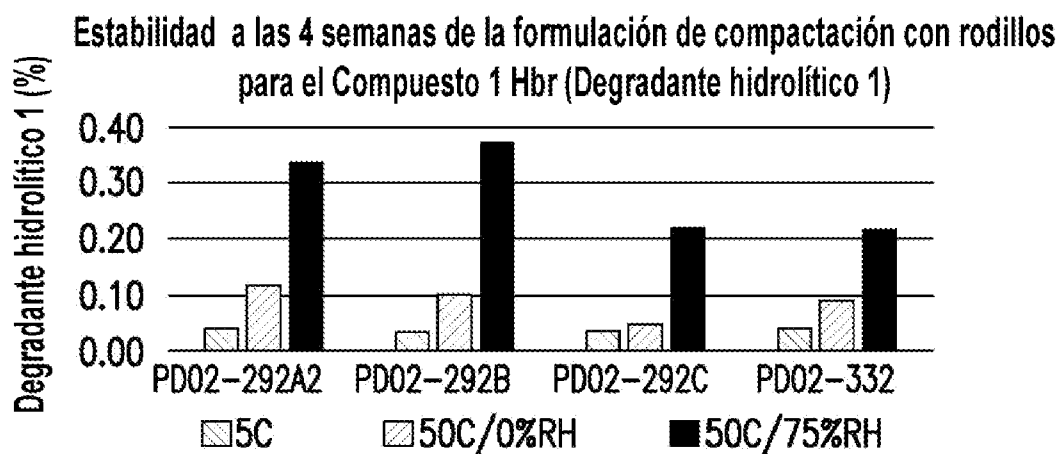


FIG. 3A

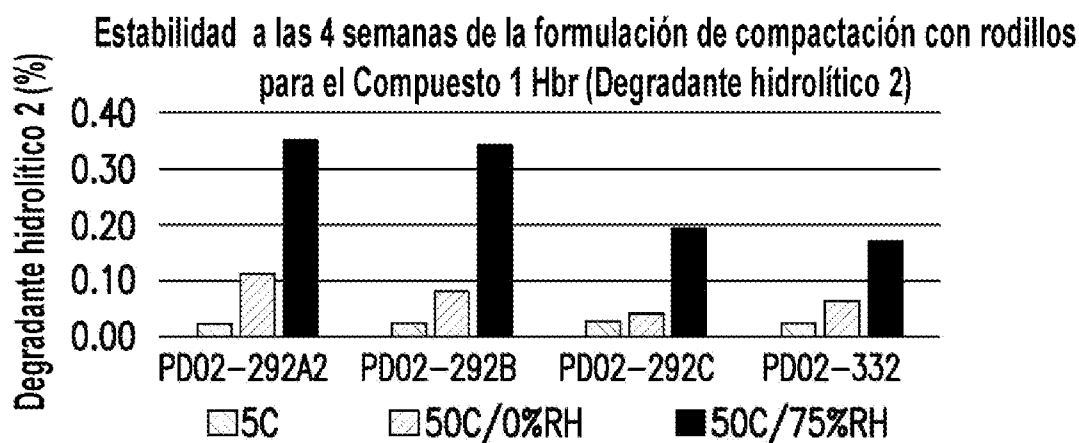


FIG. 3B

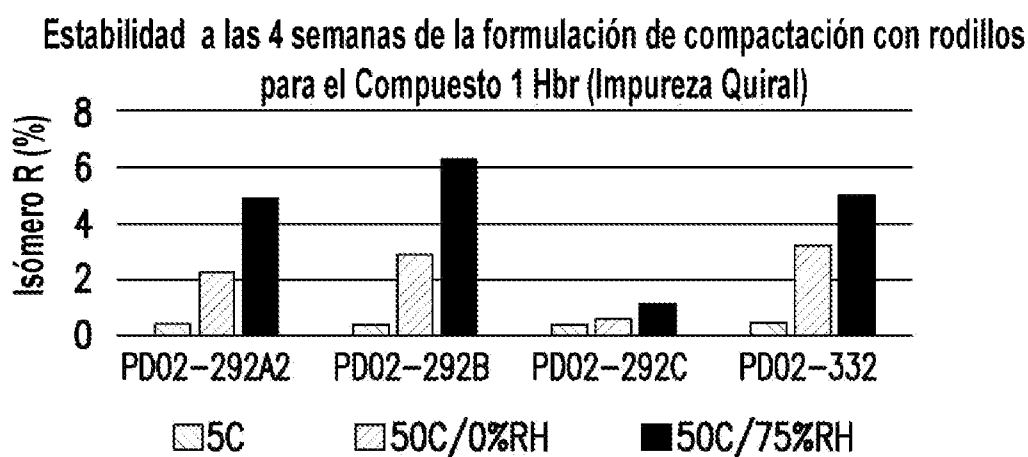


FIG. 3C

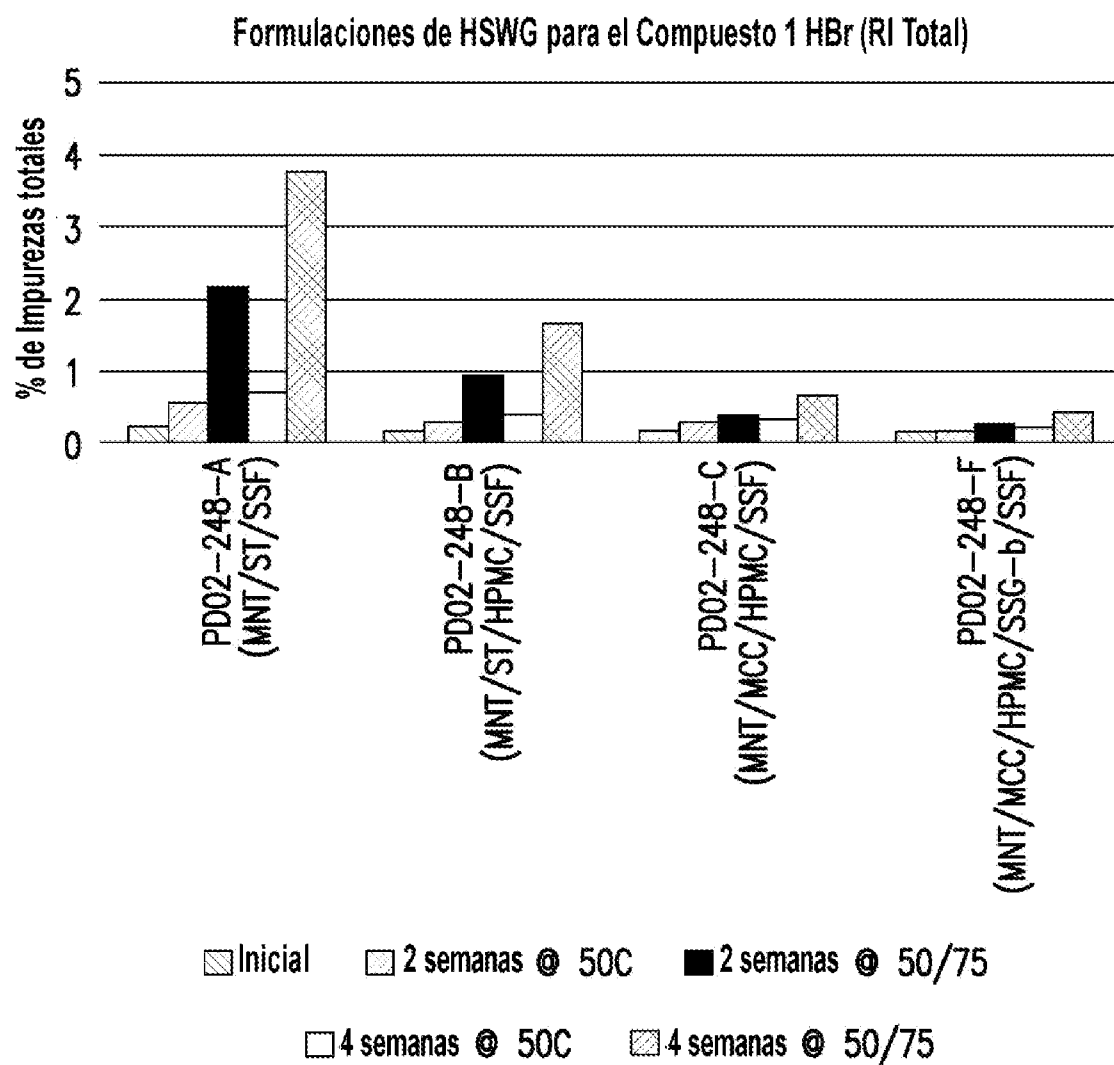


FIG. 4A

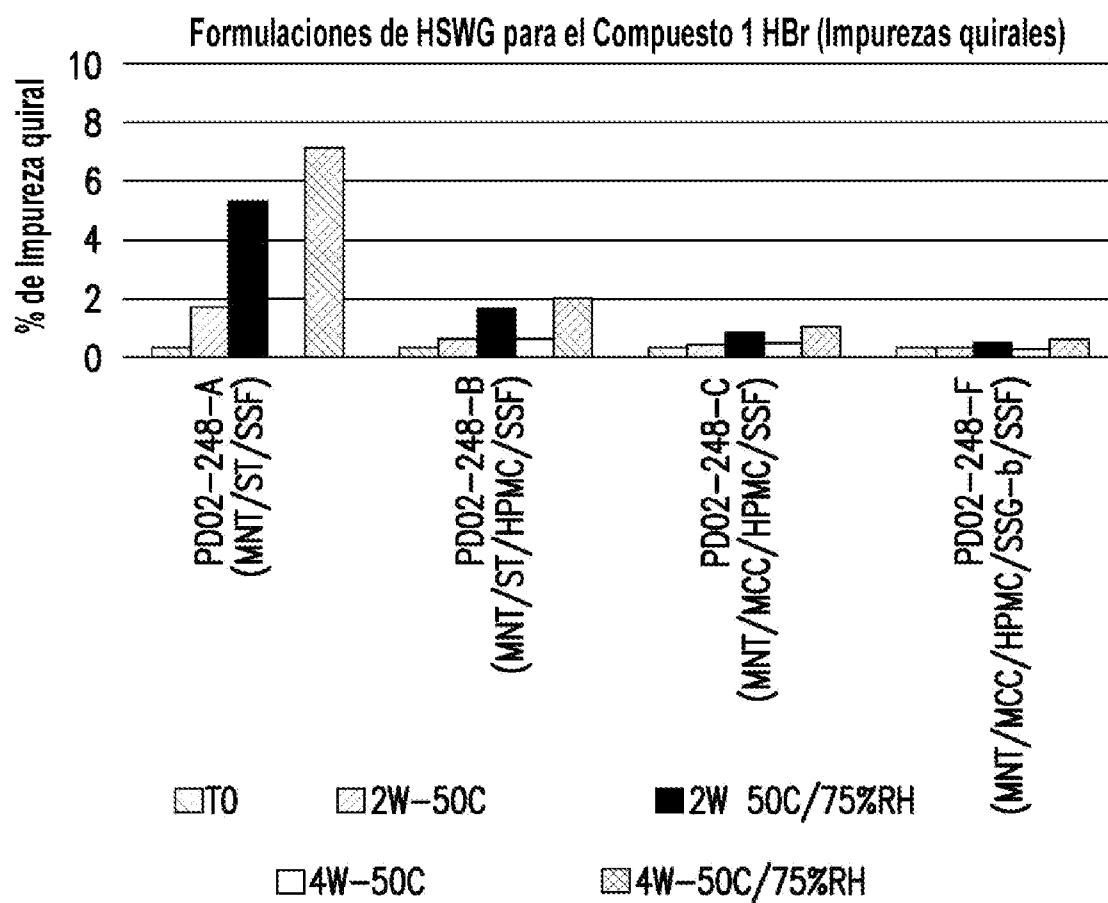


FIG. 4B

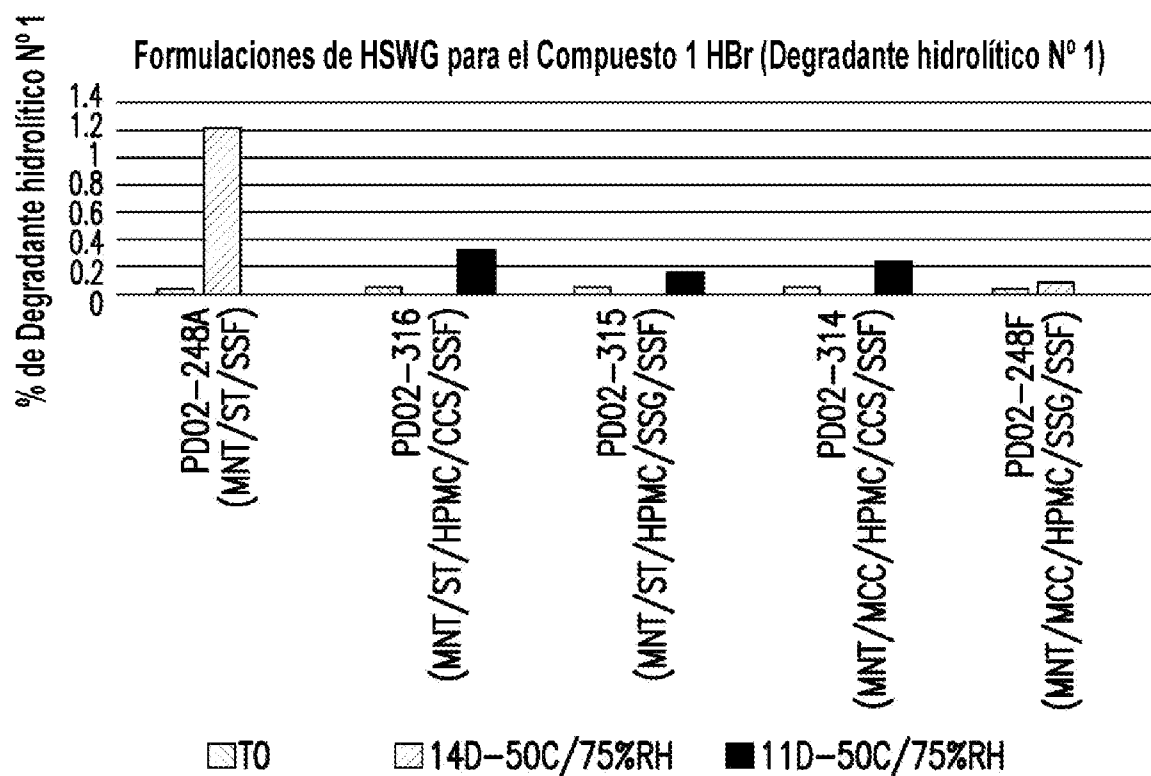


FIG. 5A

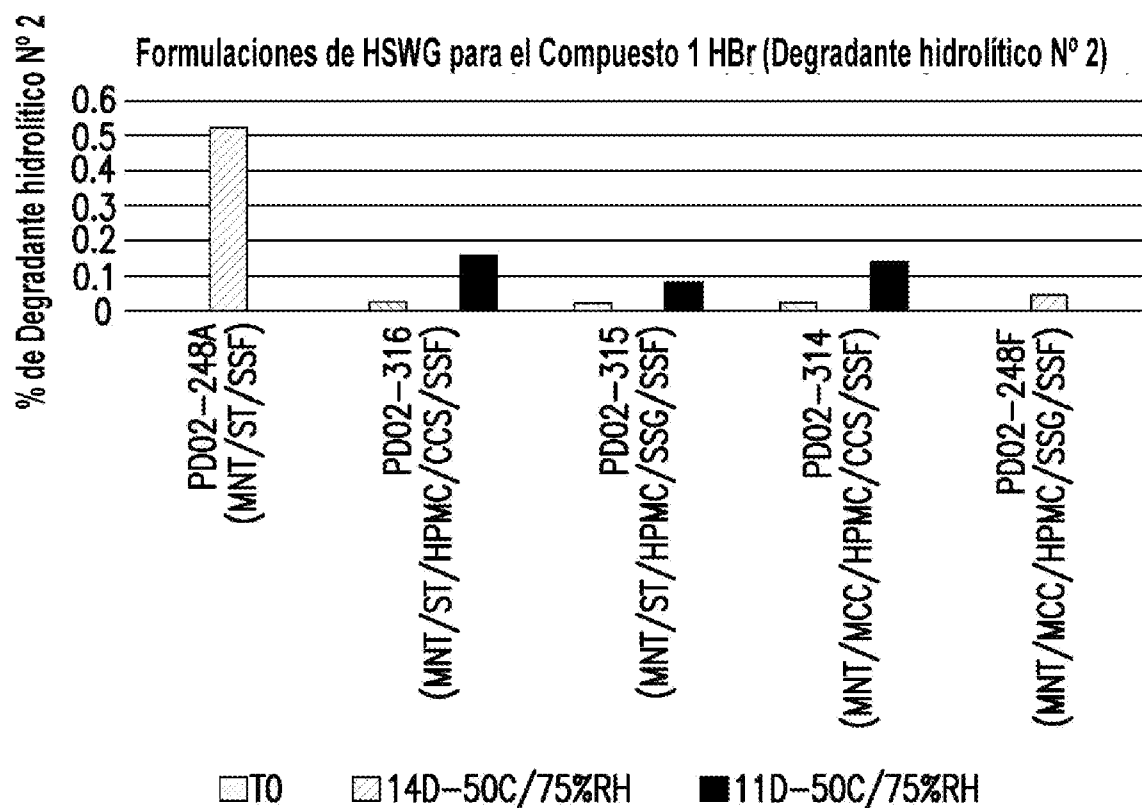


FIG. 5B

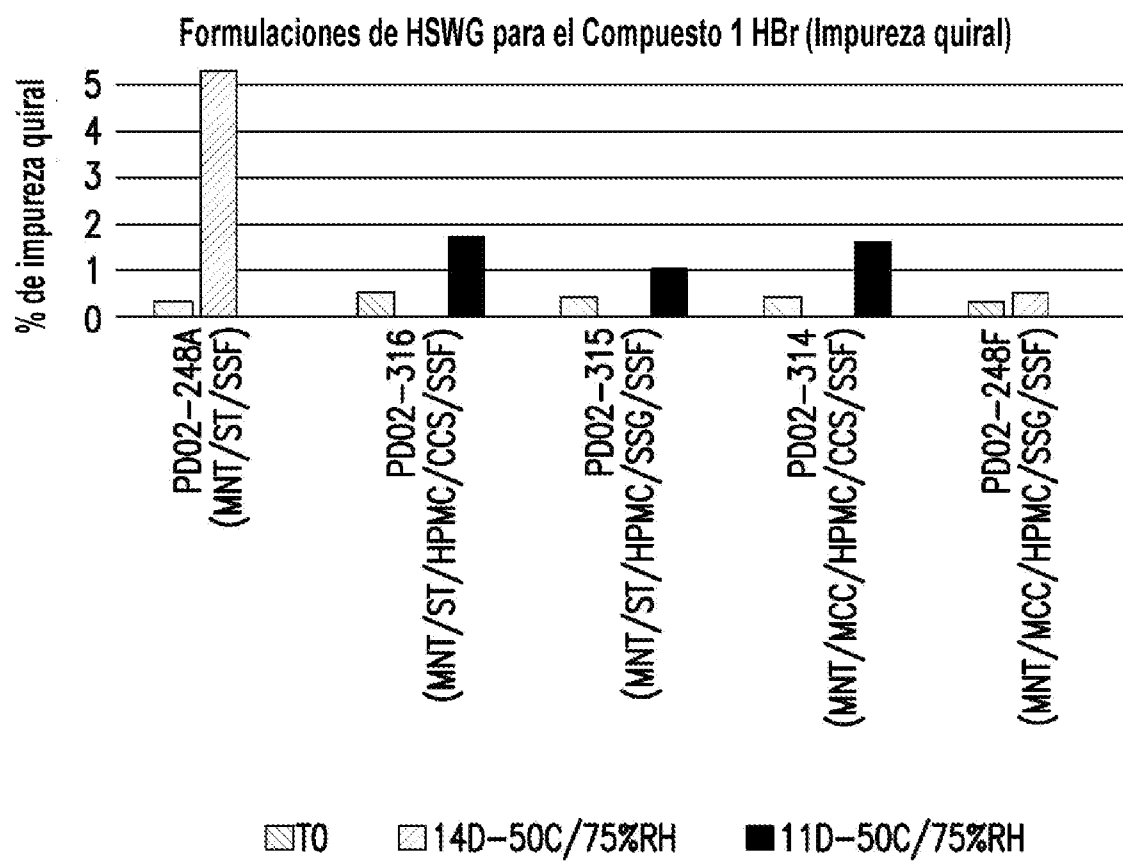


FIG. 5C

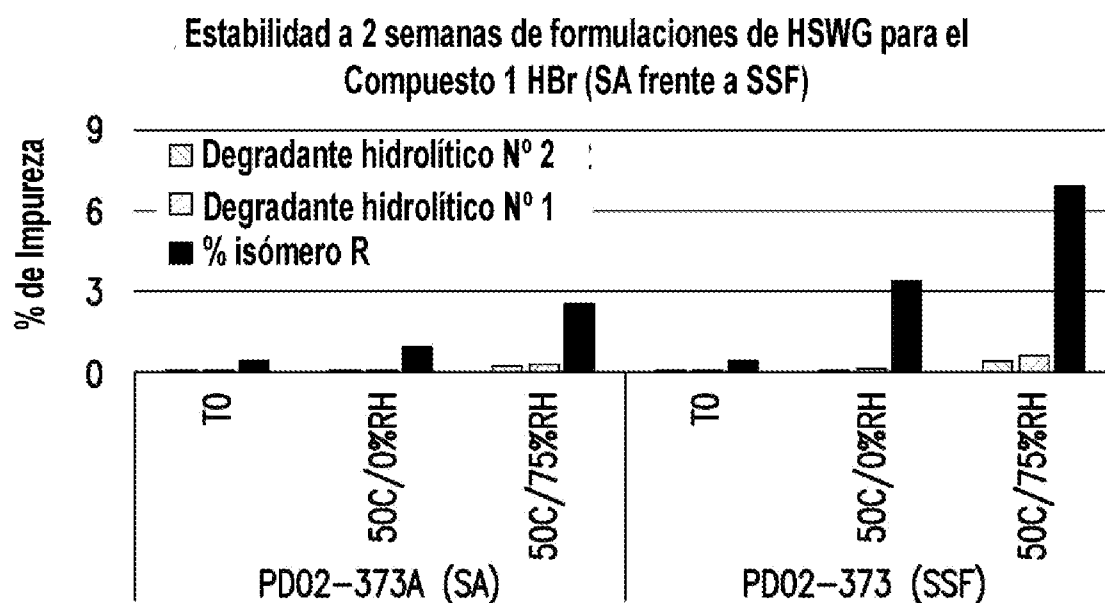


FIG. 6A

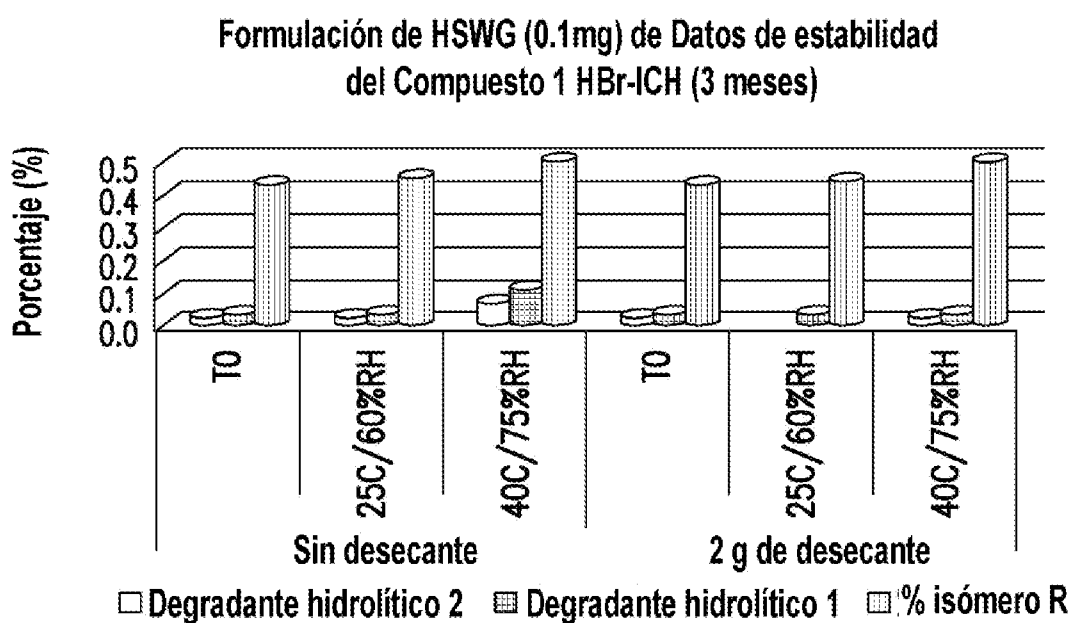


FIG. 6B

Estabilidad de disolución (USP-II, 50rpm) a pH 4.5 de Formulaciones de HSWG
para el Compuesto 1 HBr

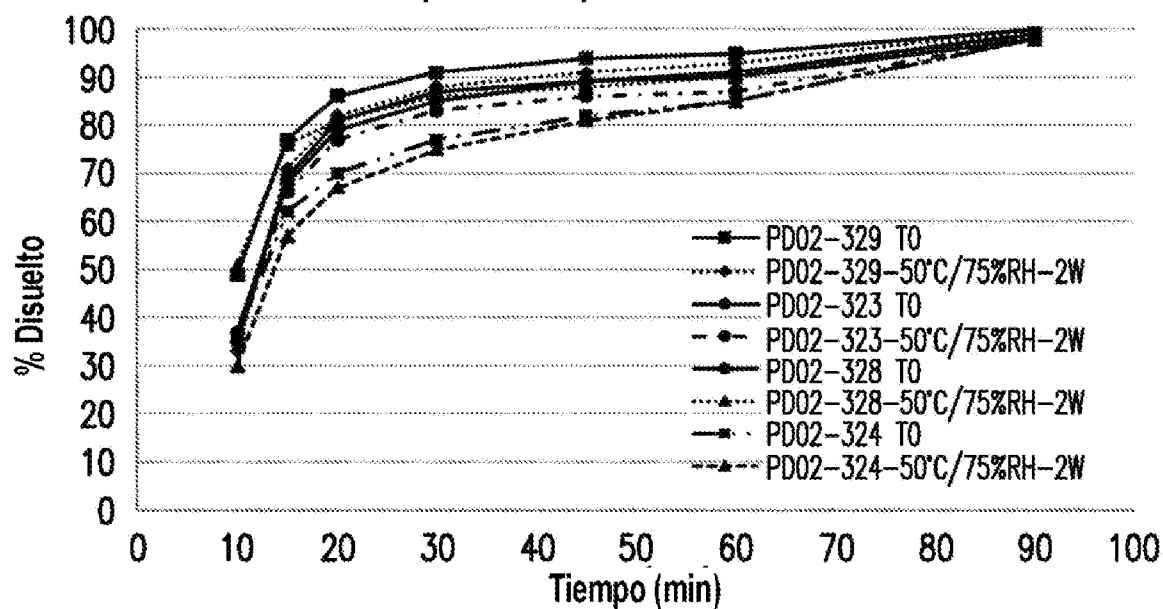


FIG. 7

Rendimiento de disolución (Tipo-II, 50rpm) de Lotes del DoE de la variedad
de excipientes a pH 4.5 usando HSWG para el Compuesto-1 HBr

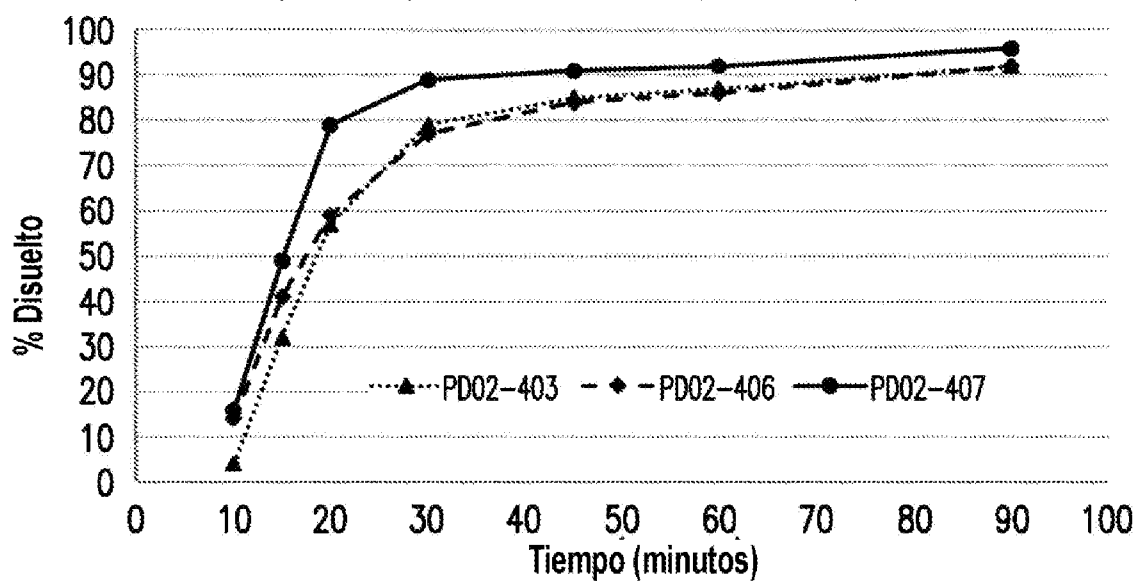
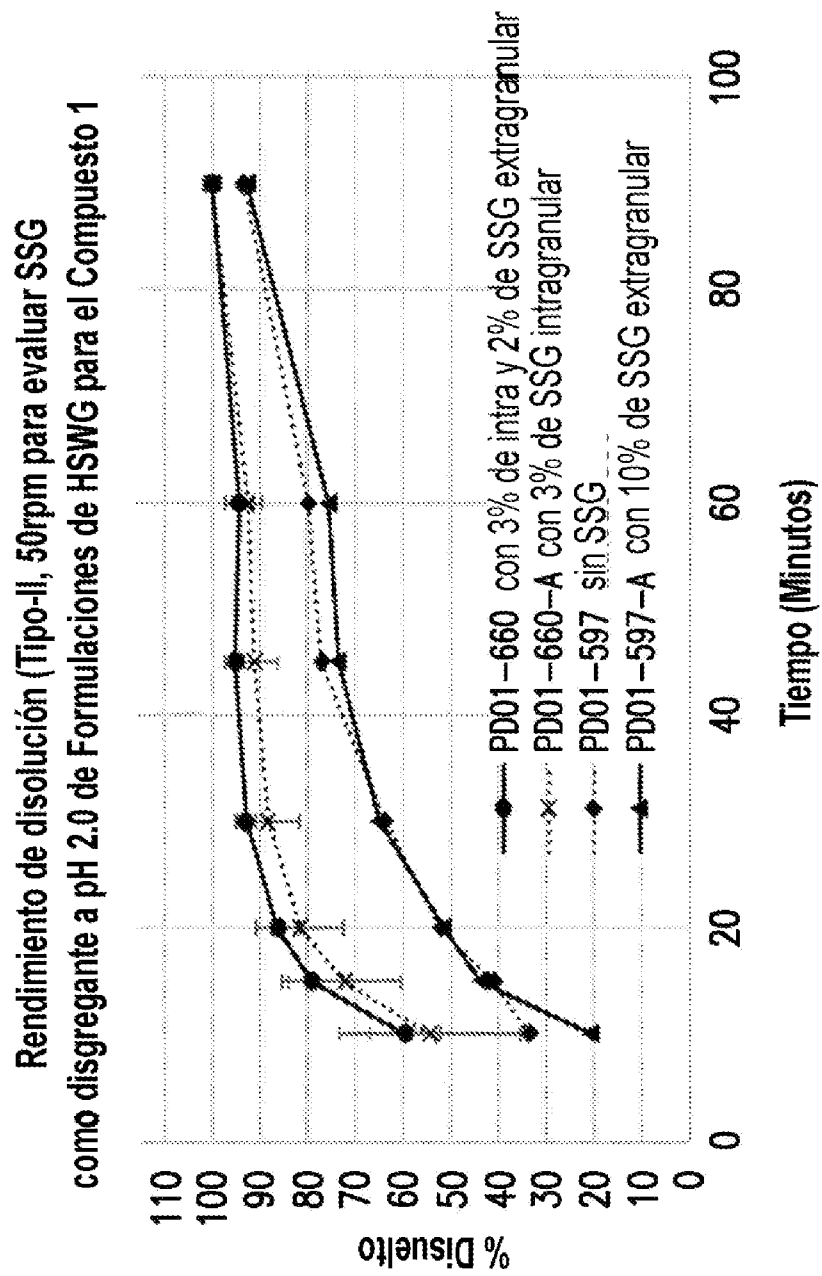


FIG. 8



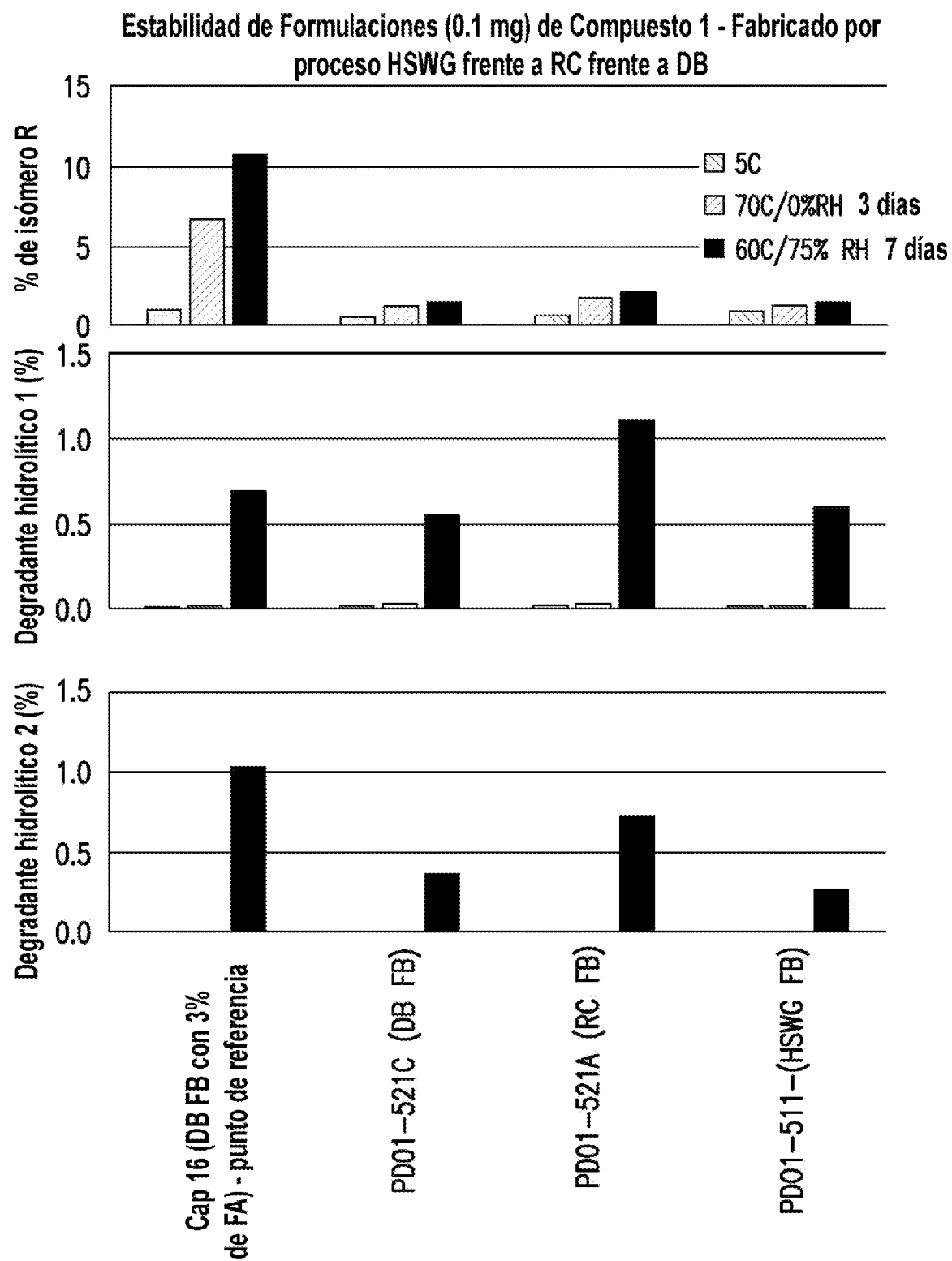


FIG. 10A

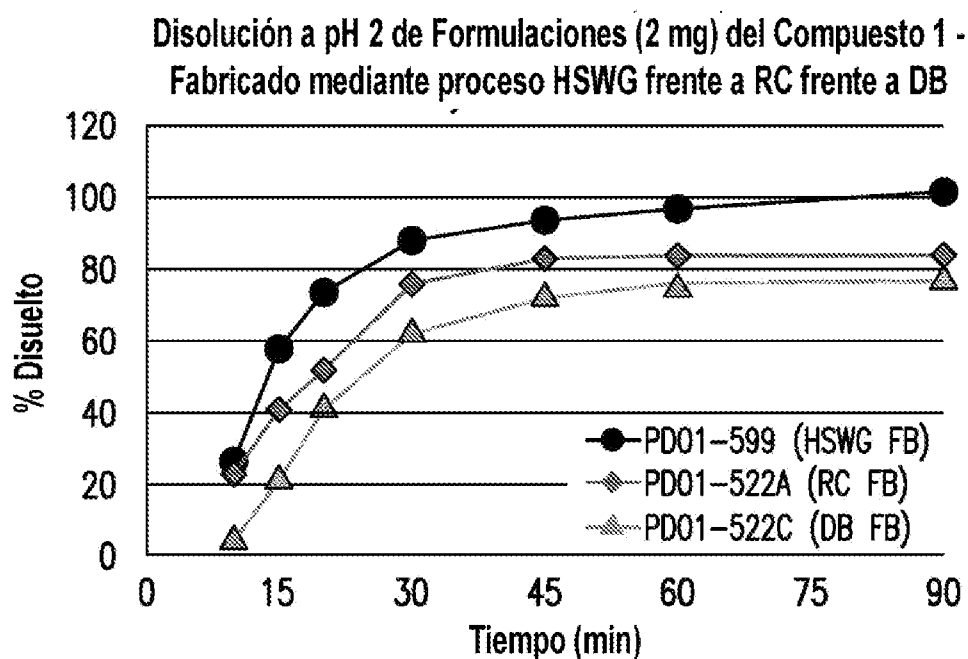


FIG. 10B

Rendimiento de disolución (Tipo-II, 50rpm) de Lotes del DoE de Formulaciones
de HSWG a pH 2 para el Compuesto 1

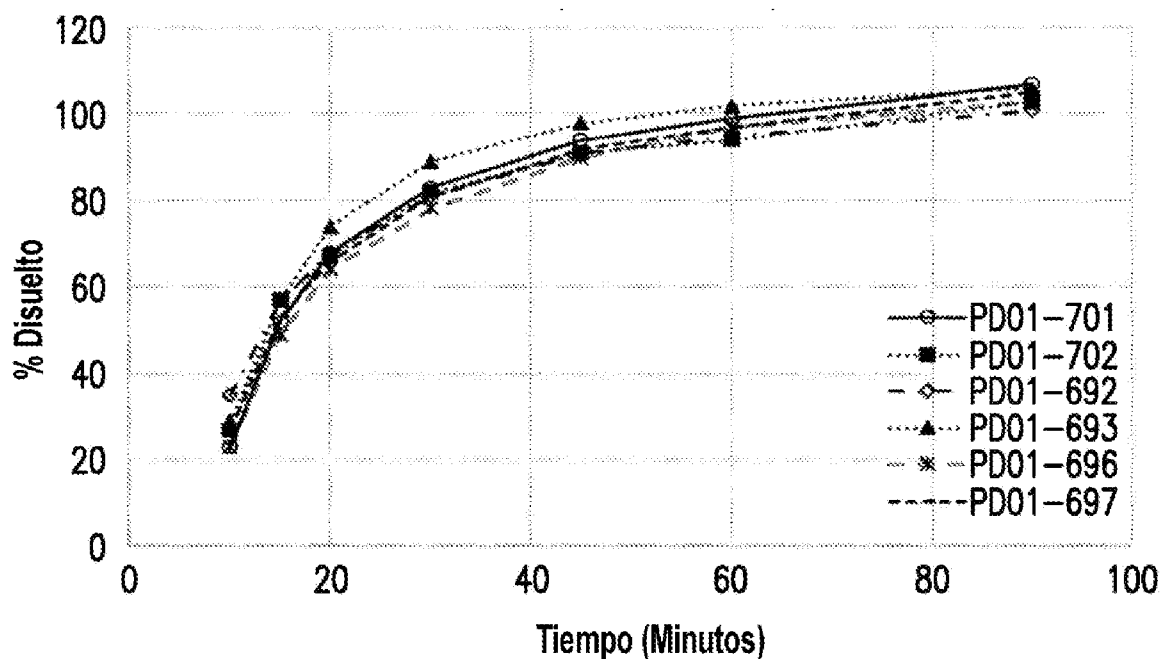


FIG. 11

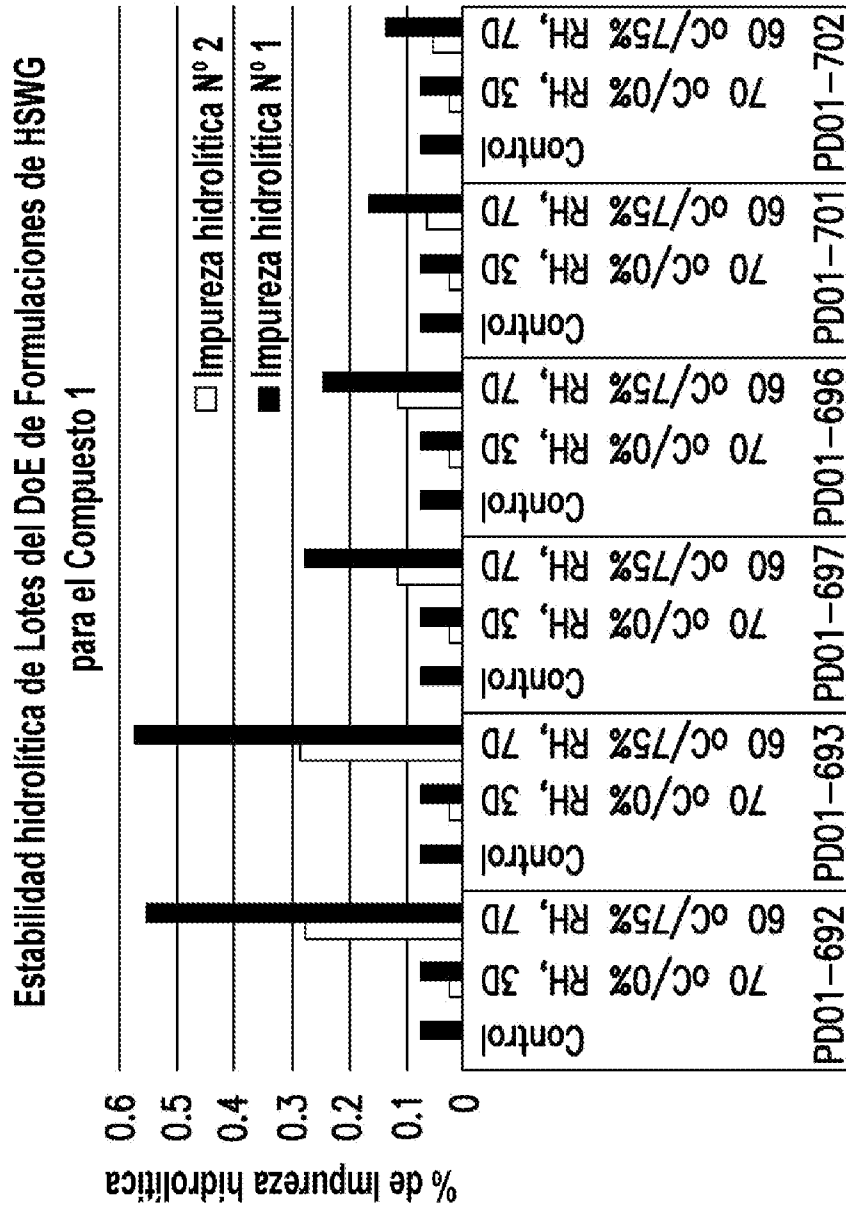


FIG. 12A

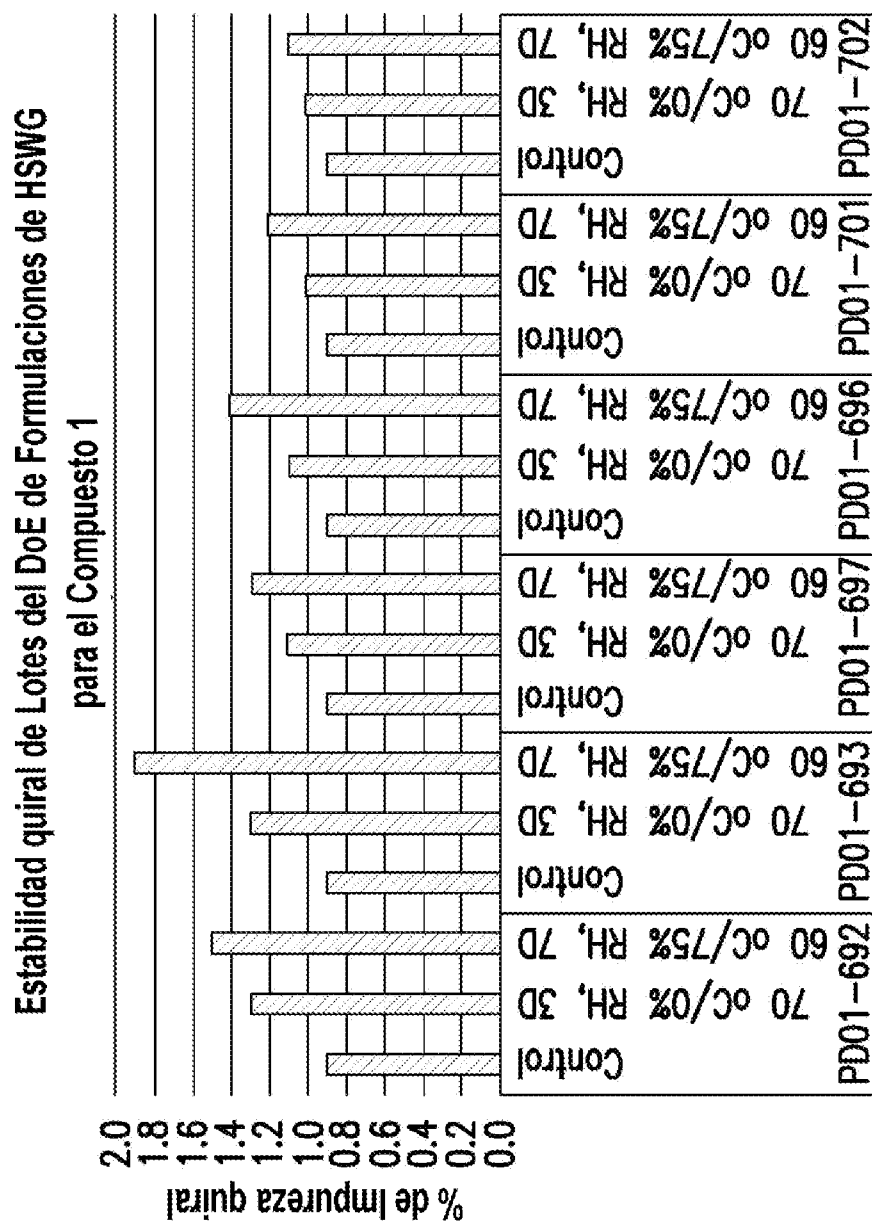


FIG. 12B

Rendimiento de disolución (Tipo-II, 50rpm) de múltiples medios de Formulaciones de DB frente a HSWG a dosis de 2mg para el Compuesto-1

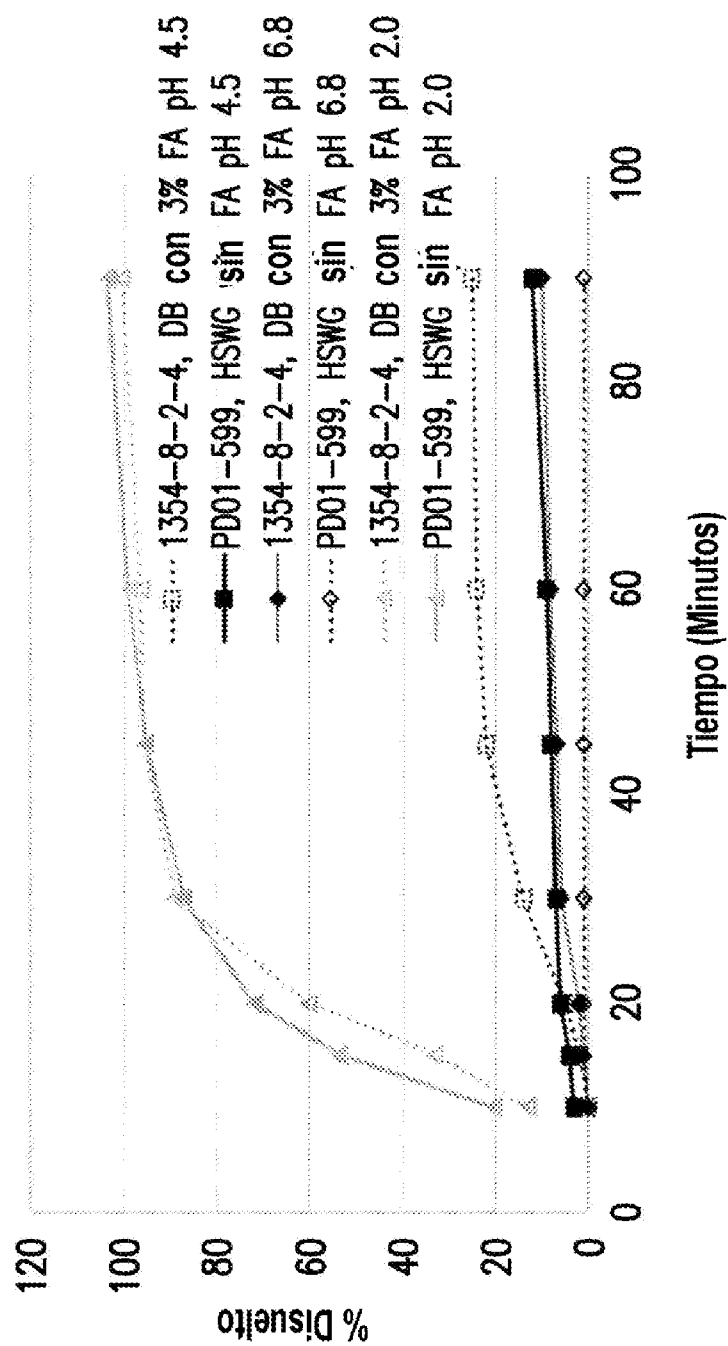


FIG. 13

Rendimiento de Disolución (Tipo-II, 50rpm) de dos pasos de Formulaciones
de DB frente a HSWG a Dosis de 0.5mg para el Compuesto-1

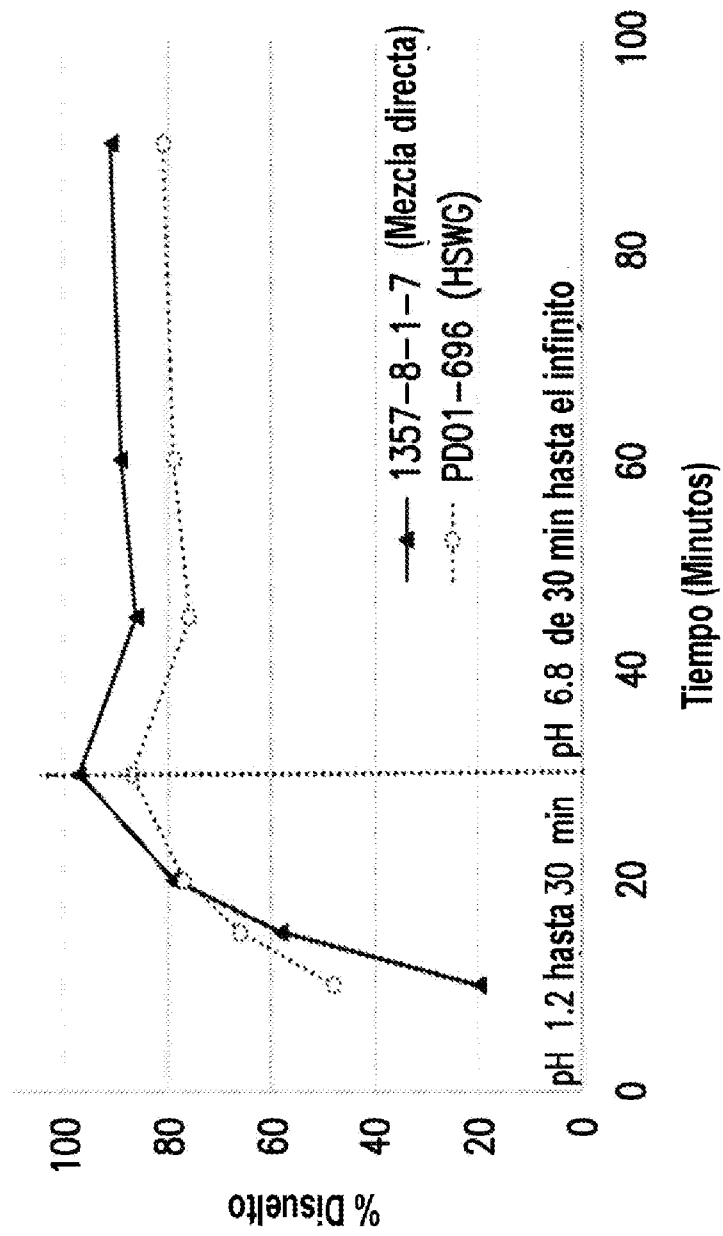


FIG. 14

Rendimiento de Disolución (Tipo-II, 50rpm) a pH 4.5 de Formulaciones de DB frente a HSWG a Niveles Variables de FA usando Dosis de 2mg para el Compuesto-1

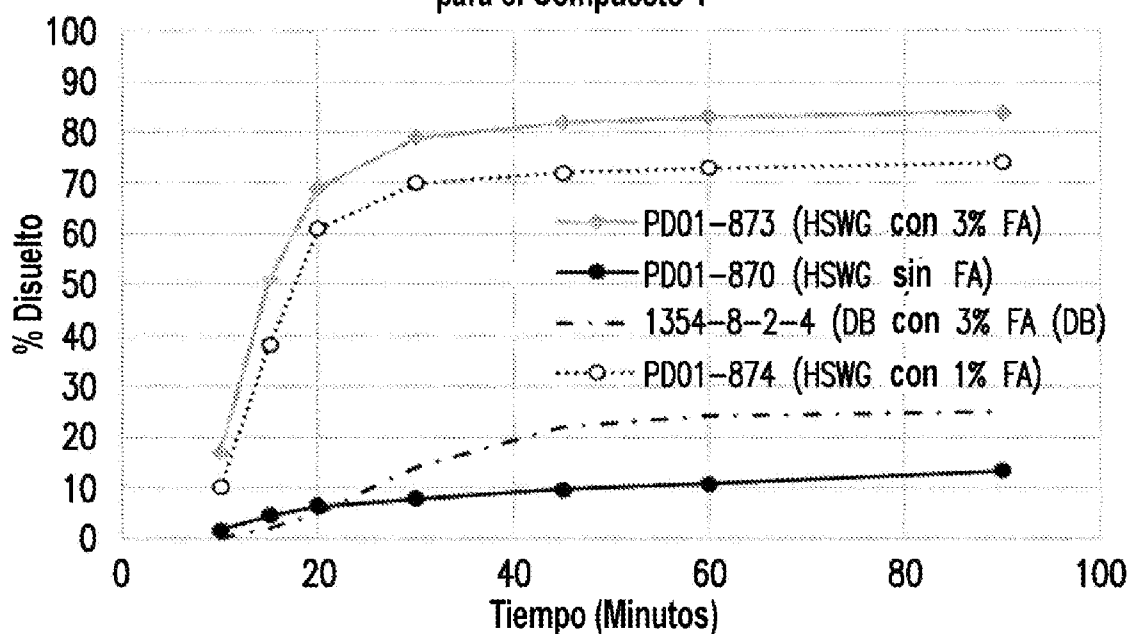


FIG. 15

Estudio PK en monos a dosis de 2mg para el Compuesto-1

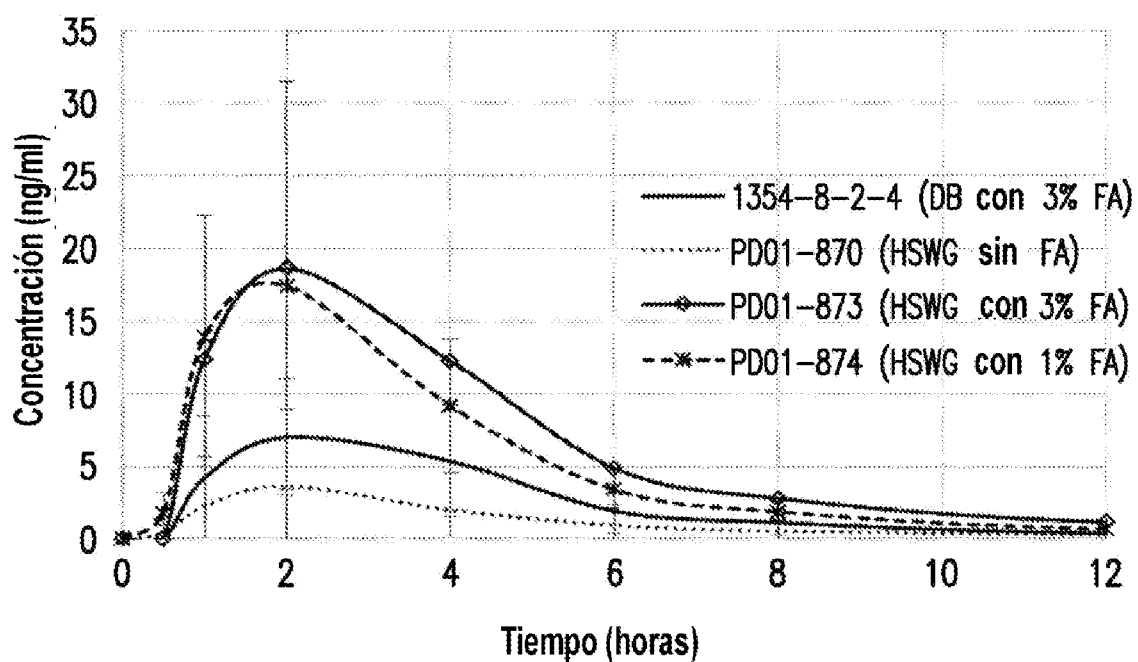


FIG. 16

Rendimiento de Disolución (Tipo-II, 50rpm) a pH 4.5 de Formulaciones de DB frente a HSWG a Niveles Variables de FA usando Dosis de 0.5mg para el Compuesto-1

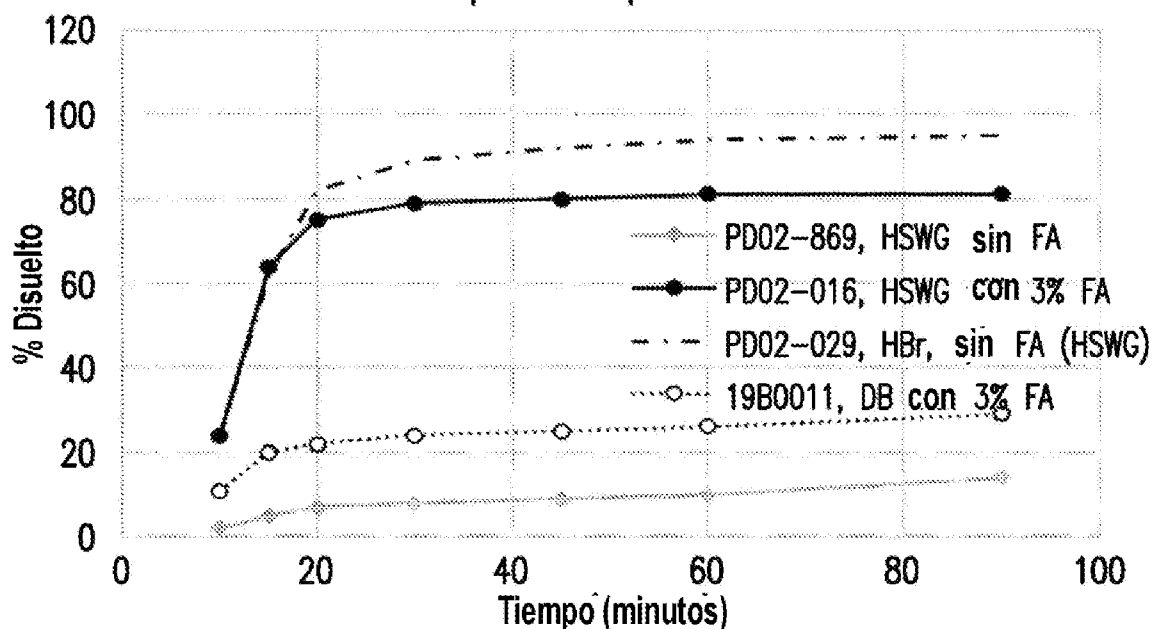


FIG. 17

Estudio PK en monos a dosis de 0.5mg para el Compuesto-1

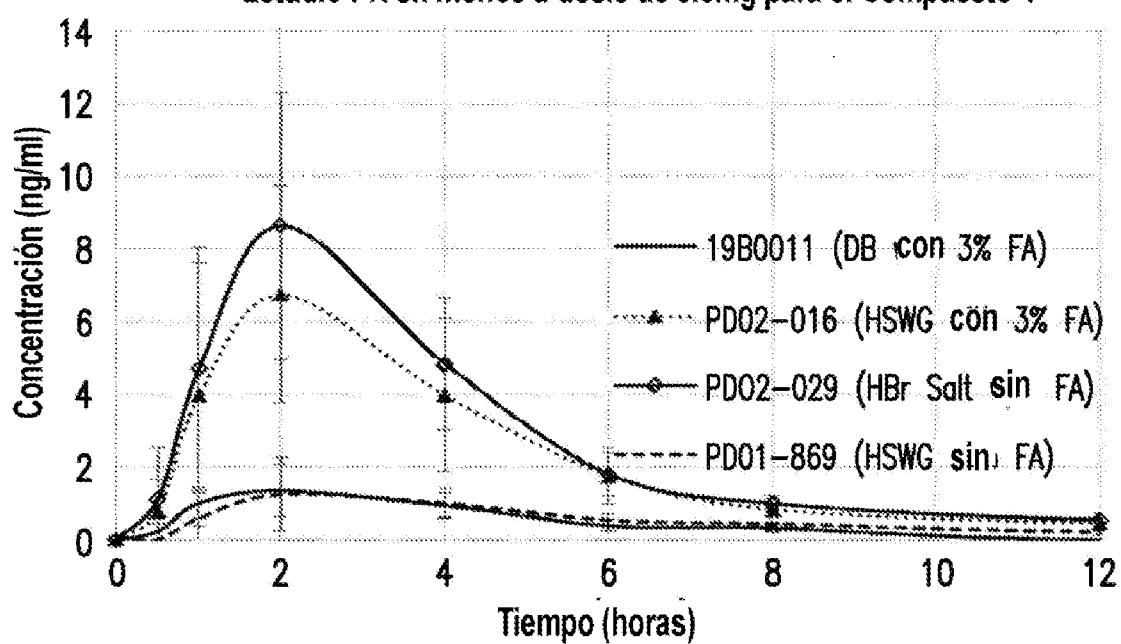


FIG. 18

XRPD de la Forma K de una Base Libre del Compuesto 1

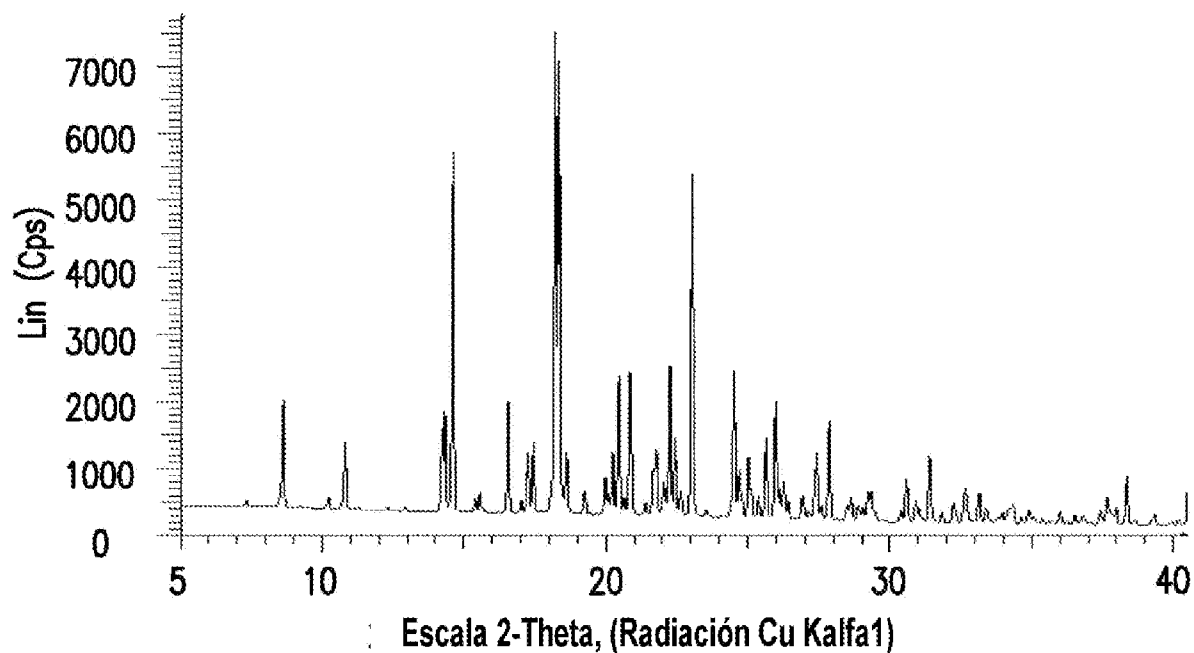


FIG. 19

XRPD de la Forma K' de una Base Libre del Compuesto 1

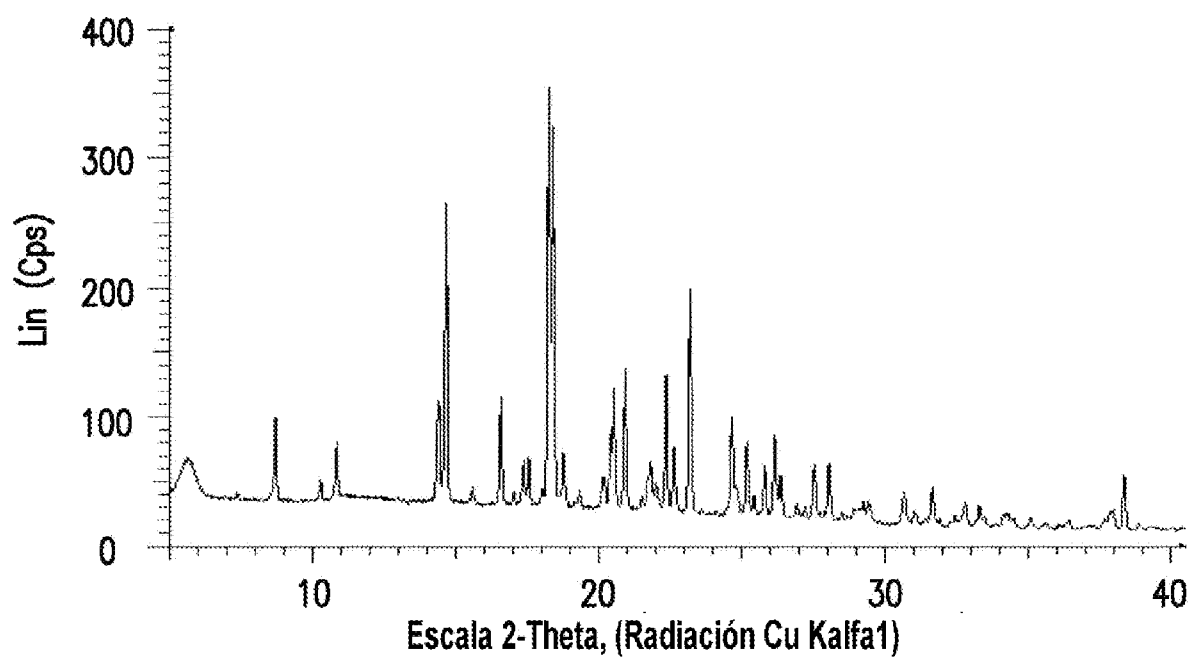


FIG. 20

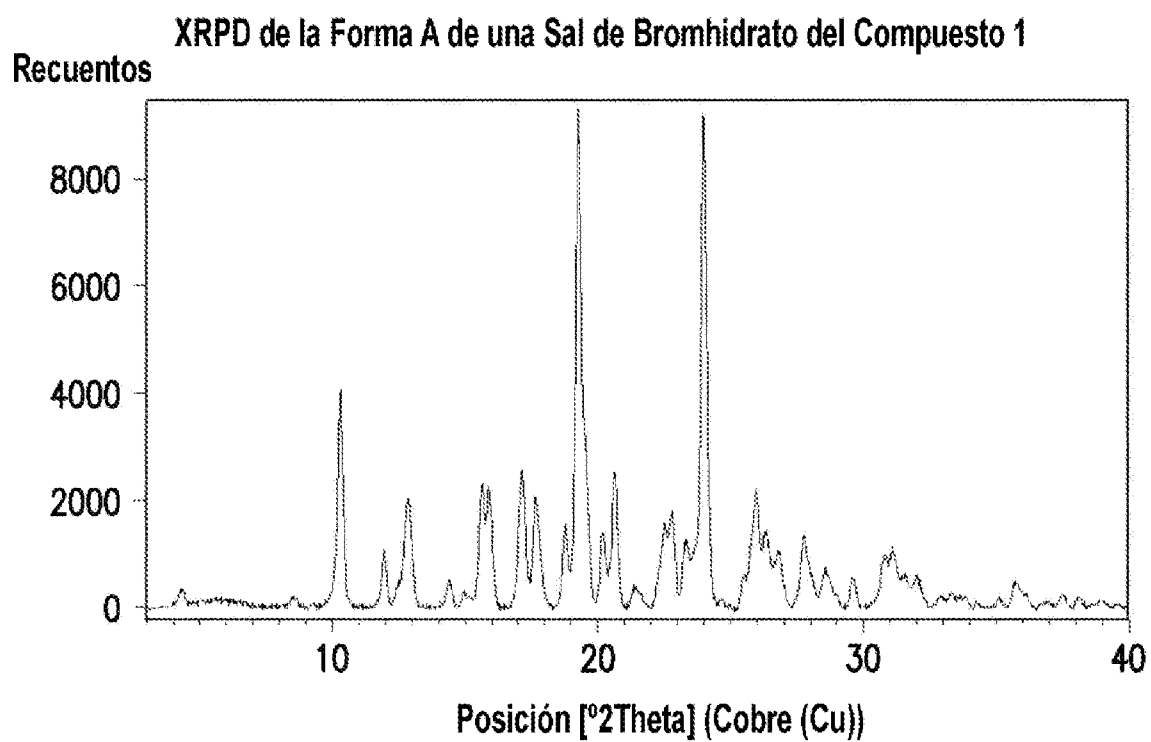


FIG. 21