



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019018880-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 14/04/2020

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES DE PLINABULINA E SEU USO

(51) **Int. Cl.:** A61K 31/40; A61K 31/04; A61K 31/496; A61K 39/395; A61P 35/00; (...).

(30) **Prioridade Unionista:** 13/03/2017 US 62/470,802; 24/01/2018 US 62/621,528.

(71) **Depositante(es):** BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC..

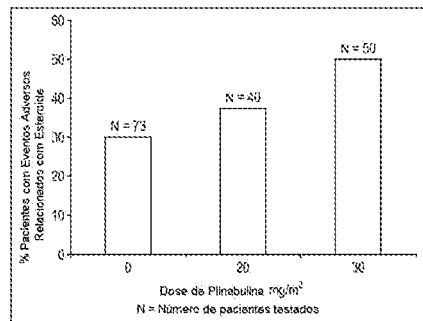
(72) **Inventor(es):** RAMON MOHANLAL; LAN HUANG; GEORGE KENNETH LLOYD.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2018022064 de 12/03/2018

(87) **Publicação PCT:** WO 2018/169887 de 20/09/2018

(85) **Data da Fase Nacional:** 11/09/2019

(57) **Resumo:** São divulgados aqui composições e métodos de prevenção e/ou tratamento ou redução de eventos adversos mediados por imunoterapia através da administração de plinabulina. Algumas modalidades se referem ao tratamento de inflamação relacionada à imunoterapia através da administração de plinabulina. Algumas modalidades estão relacionadas ao tratamento de psoríase e/ou inflamação pela administração de plinabulina.



“COMPOSIÇÕES DE PLINABULINA E SEU USO”**RELATÓRIO DESCRITIVO**

ANTECEDENTES

Campo

[0001] A presente invenção se refere ao campo da química e da medicina. Mais particularmente, o presente pedido se refere à plinabulina, composições contendo plinabulina e seus análogos e uso.

Descrição da técnica relacionada

[0002] Os eventos adversos relacionados à imunoterapia (IRAE) são uma consequência frequentemente observada da terapia com anticorpos imunoestimuladores. Os IRAEs podem ser graves e até fatais. Os IRAEs incluem respostas autoimunes, como diarreia, enterocolite, dermatite, hipofisite, pan-hipopituitarismo, erupção cutânea, prurido e outras reações inflamatórias. Os IRAEs graves podem resultar na modificação da dosagem do fármaco e no tratamento menos eficaz ou no término do tratamento contra o câncer. É necessário desenvolver um tratamento eficaz dos IRAEs.

[0003] As fosfodiesterases (pdes) são enzimas que hidrolisam e degradam o campo. A Pde4 é uma fosfodiesterase de campo amplamente expressa em células hematopoiéticas (por exemplo, mieloide, linfoide), células não hematopoiéticas (por exemplo, músculo liso, queratinócito endotelial) e neurônios sensoriais/de memória. Os quatro genes de pde4 (a, b, c e d) exibem propriedades alvos e reguladoras distintas. Cada um desses genes pode produzir múltiplos produtos de proteína devido a variantes de splice de mrna, resultando em aproximadamente 19 proteínas de pde4 diferentes que se enquadram em categorias de isoformas curtas ou longas. A regulação da atividade de campo é importante em muitos processos biológicos e é

necessário desenvolver inibidores eficazes da pde4 que possam ser usados para tratar várias doenças.

SUMÁRIO

[0004] Algumas modalidades se referem a um método de prevenção e/ou tratamento de um evento adverso mediado por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que o evento adverso mediado por imunoterapia é selecionado a partir do grupo que consiste em pancreatite, pneumonite, colite, hepatite, nefrite e disfunção renal, hipotireoidismo e hipertireoidismo, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune, insuficiência adrenal, paresia do nervo facial e abducente, hipofisite, cetoacidose diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica, hipofisite, tireoidite, diabetes mellitus tipo 1, artrite, dermatite esfoliativa, penfigoide bolhoso, miosite, miastenia gravis, vasculite, anemia hemolítica, convulsões parciais que surgem em um paciente com foco inflamatório no parênquima cerebral, dermatite, erupção cutânea, prurido, meningite, sarcoidose, pericardite, miocardite fatal, angiopatia, arterite temporal, vasculite, polimialgia reumática, conjuntivite, blefarite, episclerite, esclerite, irite, vasculite leucocitoclástica, eritema multiforme, psoríase, artrite, tireoidite autoimune, neuropatia central autoimune (encefalite), miosite, polimiosite e miosite ocular e anemia hemolítica.

[0005] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento ou melhoria da pancreatite mediada por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que a imunoterapia compreende a administração de um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4.

[0006] Algumas modalidades se referem a um método de

tratamento de um distúrbio inflamatório da pele ou da articulação em um sujeito, compreendendo a administração tópica de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo

[0007] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento de uma doença inflamatória em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que a doença inflamatória é selecionada a partir do grupo que consiste em reumatismo articular crônico, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica e esclerose múltipla, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e dermatite alérgica.

[0008] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo através de um inalador.

[0009] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento de inflamação induzida por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que o sujeito é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos.

[0010] Algumas modalidades se referem a uma formulação tópica, compreendendo plinabulina a uma concentração eficaz para inibir a atividade de PDE4 sem reduzir a proliferação ou densidade vascular.

[0011] Algumas modalidades se referem a uma formulação

tópica, compreendendo plinabulina a uma concentração na faixa de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso da formulação total.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0012] A Figura 1 mostra a porcentagem de pacientes que mostram eventos adversos relacionados a esteroides durante o tratamento com plinabulina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA MODALIDADE PREFERIDA

[0013] A Plinabulina, (3*Z*,6*Z*)-3-Benzilideno-6-[[5-(2-metil-2-propanil)-1*H*-imidazol-4-il]metileno]-2,5-piperazinadiona, é um análogo sintético do composto natural fenilhistina. A plinabulina pode ser prontamente preparada de acordo com métodos e procedimentos detalhados nas Patentes US n.ºs. 7.064.201 e 7.919.497, que são aqui incorporadas por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, a Plinabulina pode inibir eficientemente a atividade de PED4. A plinabulina, como aqui descrito, inclui sais, polimorfos e solvatos farmacologicamente aceitáveis.

[0014] A plinabulina pode ser eficaz na redução da incidência e gravidade dos IRAEs e, quando usada em combinação com a imunoterapia anticâncer, pode ajudar a obter um tratamento mais eficaz e seguro. Além de tratar e prevenir IRAEs, a Plinabulina também pode melhorar a resposta imunológica durante o tratamento com imunoterapia e obter um efeito sinérgico. A plinabulina pode atingir as células cancerígenas e reduzir o tamanho do tumor através da modulação imunológica da célula cancerígena e/ou do microambiente tumoral para promover efeitos melhoradores da imunidade anticâncer/antitumoral e atuar em sinergia com a imunoterapia. Portanto, a plinabulina não apenas reduz o risco de eventos adversos relacionados à imunoterapia e melhora a segurança da terapia, mas também promove a eficácia do tratamento anticâncer de imunoterapia.

[0015] A fosfodiesterase 4 (PDE4) é uma enzima essencial na degradação da adenosina monofosfato cíclica e está envolvida na produção de citocinas de células inflamatórias, na angiogênese e nas propriedades funcionais de outros tipos de células, como os queratinócitos. A plinabulina pode inibir a atividade de PDE4 e ter propriedades anti-inflamatórias. A plinabulina pode ser eficaz no tratamento de doenças inflamatórias, incluindo inflamação mediada por imunoterapia e outras doenças inflamatórias crônicas humanas, como psoríase e artrite psoriática. A Plinabulina pode ser usada para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como as da pele e das articulações.

Definições

[0016] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado que é comumente entendido por um versado na técnica à qual esta divulgação pertence. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações são incorporadas por referência em sua totalidade. No caso de existir uma pluralidade de definições para um termo aqui, as contidas nesta seção prevalecem, salvo indicação em contrário.

[0017] “Sujeito”, como usado na presente invenção, significa um mamífero humano ou não humano, por exemplo, um cachorro, um gato, um camundongo, um rato, uma vaca, uma ovelha, um porco, uma cabra, um primata não humano ou um pássaro, por exemplo, uma galinha, bem como qualquer outro vertebrado ou invertebrado.

[0018] O termo “mamífero” é usado em seu sentido biológico usual. Assim, o mesmo inclui especificamente, mas não se limita a, primatas, incluindo símios (chimpanzés, macacos de grande porte, macacos) e humanos, gado, cavalos, ovelhas, cabras, suínos, coelhos, cães, gatos, roedores, ratos, camundongos, porquinhos da Índia, ou semelhante.

[0019] Uma “quantidade eficaz” ou uma “quantidade terapeuticamente eficaz”, como usado na presente invenção, se refere a uma quantidade de um agente terapêutico que é eficaz para aliviar, até certo ponto, ou reduzir a probabilidade de aparecimento de um ou mais dos sintomas de uma doença ou condição e inclui a cura de uma doença ou condição.

[0020] “Tratar”, “tratamento” ou “tratando”, como usado na presente invenção, se refere à administração de um composto ou composição farmacêutica a um sujeito para fins profiláticos e/ou terapêuticos. O termo “tratamento profilático” se refere ao tratamento de um sujeito que ainda não apresenta sintomas de uma doença ou condição, mas que é suscetível a, ou de outro modo corre o risco de ter, uma doença ou condição específica, pela qual o tratamento reduz a probabilidade de que o paciente irá desenvolver a doença ou condição. O termo “tratamento terapêutico” se refere à administração de tratamento a um sujeito que já sofre de uma doença ou condição.

[0021] O termo “sal farmacêuticamente aceitável” se refere a sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades de um composto e que não são biologicamente ou, de outro modo, indesejáveis para uso em um produto farmacêutico. Em muitos casos, os compostos aqui divulgados são capazes de formar sais de ácido e/ou base em virtude da presença de grupos amino e/ou carboxila ou grupos semelhantes a eles. Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados com ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Os ácidos inorgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares. Os ácidos orgânicos dos quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinâmico ácido, ácido mandélico, ácido

metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similares. Os sais farmacologicamente aceitáveis também podem ser formados usando bases inorgânicas e orgânicas. As bases inorgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, bases que contêm sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similares; particularmente preferenciais são os sais de amônio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Em algumas modalidades, o tratamento dos compostos aqui divulgados com uma base inorgânica resulta na perda de um hidrogênio lábil do composto para proporcionar a forma de sal, incluindo um cátion inorgânico, como Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e Ca^{2+} e similares. As bases orgânicas das quais os sais podem ser derivados incluem, por exemplo, aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo aminas substituídas naturalmente, aminas cíclicas, resinas de troca iônica básica e semelhantes, especificamente como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina e etanolamina. Muitos desses sais são conhecidos na técnica, como descrito no documento WO 87/05297, Johnston et al., publicado em 11 de setembro de 1987 (incorporado por referência aqui na sua totalidade).

[0022] O termo “administração tópica” ou “administração topicamente” se refere à aplicação de um agente farmacêutico na superfície externa da pele, unha, cabelo, mão ou pé, de modo que o agente cruze a superfície externa da pele, unha, cabelo, mão ou pé, e entre nos tecidos subjacentes. A administração tópica inclui a aplicação da composição na pele, unha, cabelo, mão ou pé intactos, ou em uma ferida rompida, bruta ou aberta da pele, unha, cabelo, mão ou pé. A administração tópica de um agente farmacêutico pode resultar em uma distribuição limitada do agente para a pele e tecidos circundantes ou, quando o agente é removido da área de tratamento pela corrente sanguínea, pode resultar em distribuição sistêmica do agente.

[0023] PD-1 é um receptor essencial do ponto de verificação imunológico expresso por células T e B ativadas e medeia a imunossupressão. O PD-1 é um membro da família de receptores CD28, que inclui CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 e BTLA. O termo “PD-1”, como usado na presente invenção, inclui PD-1 humano (hPD-1), variantes, isoformas e homólogos de espécies de hPD-1 e análogos com pelo menos um epítipo comum com hPD-1.

[0024] Vários ligantes de glicoproteína da superfície celular para PD-1 foram identificados, incluindo PD-L1, PD-L2, PD-L3 e PD-L4, que são expressos em células apresentadoras de antígenos, bem como em muitos cânceres humanos, e mostraram regular negativamente a ativação das células T e a secreção de citocinas após a ligação a PD-1. O termo “PD-L1”, como usado na presente invenção, inclui PD-L1 humano (hPD-L1), variantes, isoformas e homólogos de espécies de hPD-L1 e análogos com pelo menos um epítipo comum com hPD-L1. O termo “PD-L2”, como usado na presente invenção, inclui PD-L2 humano (hPD-L2), variantes, isoformas e homólogos de espécies de hPD-L2 e análogos com pelo menos um epítipo comum com hPD-L2. O termo “PD-L3”, como usado na presente invenção, inclui PD-L3 humano (hPD-L3), variantes, isoformas e homólogos de espécies de hPD-L3 e análogos com pelo menos um epítipo comum com hPD-L3. O termo “PD-L4”, como usado na presente invenção, inclui PD-L4 humano (hPD-L4), variantes, isoformas e homólogos de espécies de hPD-L4 e análogos com pelo menos um epítipo comum com hPD-L4.

[0025] O CTLA-4 (proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos) é um receptor de proteínas que, funcionando como um ponto de verificação imunológico, regula negativamente o sistema imunológico. O CTLA4 é encontrado na superfície das células T, também é membro da superfamília de imunoglobulinas (Ig); CTLA-4 compreende um único domínio de Ig extracelular. Foram encontrados transcritos de CTLA-4 em populações de células T com atividade citotóxica, sugerindo que o

CTLA-4 pode funcionar na resposta citolítica.

Método de Tratamento

1. **[0026]** Algumas modalidades se referem a um método de tratamento ou prevenção de evento adverso relacionado à imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que o sujeito é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos. Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma imunoterapia anticâncer. Em algumas modalidades, o sujeito também recebe terapia de radiação além da imunoterapia anticâncer.

[0026] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento ou prevenção de inflamação induzida por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que o sujeito é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos. Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma imunoterapia anticâncer.

[0027] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria de evento adverso mediado por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. O evento adverso mediado por imunoterapia pode incluir, entre outros, os eventos ou condições adversas divulgados nas bulas de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab e tremelimumab, que foram incorporados aqui por referência na sua totalidade para este fim.

[0028] Em algumas modalidades, o evento adverso mediado por imunoterapia é selecionado do grupo que consiste em pancreatite, pneumonite, colite, hepatite, nefrite e disfunção renal, hipotireoidismo e

hipertireoidismo, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune, insuficiência adrenal, paresia do nervo facial e do abdome, hipofisite, cetoacidose diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica, hipotisite, tireoidite, diabetes mellitus tipo 1, artrite, dermatite esfoliativa, penfigoide bolhoso, miosite, miastenia gravis, vasculite, anemia hemolítica, convulsões parciais em um paciente com focos inflamatórios no parênquima cerebral, dermatite, erupção cutânea, prurido, meningite, sarcoidose, pericardite, miocardite fatal, angiopatia, arterite temporal, vasculite, polimialgia reumática, conjuntivite, blefarite, episclerite, esclerite, irite, vasculite leucocitoclástica, eritema multiforme, psoríase, artrite, tireoidite autoimune, neuropatia autoimune, polimiosite e miosite ocular e anemia hemolítica. Em algumas modalidades, o evento adverso mediado por imunoterapia é selecionado do grupo que consiste em pancreatite, pneumonite, colite, hepatite, nefrite, disfunção renal, hipotireoidismo, hipertireoidismo e uveíte. Em algumas modalidades, o evento adverso mediado por imunoterapia é pancreatite. Em algumas modalidades, a imunoterapia é a administração de um ou mais inibidores do ponto de verificação.

[0029] Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é selecionado entre fadiga, erupção cutânea, dor musculoesquelética, prurido, diarreia, náusea, astenia, tosse, dispneia, constipação, diminuição do apetite, dor nas costas, artralgia, infecção do trato respiratório superior, pirexia, dor de cabeça, dor abdominal.

[0030] Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é selecionado do grupo que consiste em Pneumonite, Colite, Hepatite, Endocrinopatias, Nefrite e Disfunção Renal, Reações Adversas da Pele e Encefalite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é selecionado a partir da reação de infusão, complicações do transplante halogênico de células-tronco hematopoiéticas (HSCT), toxicidade embrionária-fetal. Pneumonite

imunológica relacionada: Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é pneumonite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é colite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é hepatite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é a transaminase ou elevação total da bilirrubina. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia e endocrinopatia. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é hipofisite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é insuficiência adrenal. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia são alterações na função da tireoide. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é a hiperglicemia. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é nefrite e disfunção renal. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é a elevação da creatinina sérica. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é relacionado a reações adversas da pele. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é erupção cutânea. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é a síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é encefalite. Em algumas modalidades, o evento adverso relacionado à imunoterapia é relacionado a alterações na função neurológica. Em algumas modalidades, o evento adverso é de grau 2. Em algumas modalidades, o evento adverso é de grau 3 ou 4. Em algumas modalidades, o evento adverso é de grau 3. Em algumas modalidades, o evento adverso é de grau 4. Em algumas modalidades, o evento adverso é grave ou com risco de vida.

[0031] Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da pancreatite mediada por

imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da pneumonite mediada por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da colite mediada por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da hepatite mediada por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria de endocrinopatias mediadas por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da nefrite mediada por imunoterapia e disfunção renal em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria das reações adversas da pele mediadas por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Algumas modalidades se referem a um método de tratamento, prevenção ou melhoria da encefalite mediada por imunoterapia em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo. Em algumas modalidades, a imunoterapia compreende a administração de um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4. Em algumas modalidades, a

imunoterapia compreende a administração de um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, a imunoterapia compreende a administração de nivolumab. Em algumas modalidades, a imunoterapia compreende a administração de pembrolizumab. Em algumas modalidades, a imunoterapia compreende a administração de nivolumab em combinação com ipilimumab.

[0032] Em algumas modalidades, o método aqui descrito inclui ainda a identificação de um paciente em risco de ter um evento adverso grave relacionado à imunoterapia. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente em risco de ter um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende avaliar a história do paciente (e histórico familiar), condição física geral, doenças autoimunes, testes laboratoriais de base e exames radiológicos [principalmente tomografias computadorizadas (CT) do tórax, abdômen/pelve e, muitas vezes, ressonância magnética cerebral (MRI)]. Em algumas modalidades, identificar um paciente em risco de ter um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende identificar pacientes com histórico de doença autoimune ou que estão sendo tratados ativamente para uma doença autoimune. Em algumas modalidades, identificar um paciente em risco de ter um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a identificação de pacientes com IRAEs durante o tratamento prévio com imunoterapia.

[0033] Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a identificação de um paciente com um evento adverso relacionado à imunoterapia de grau 3 ou 4. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende avaliar a gravidade do evento adverso (AE) de pele através da avaliação por um exame físico cuidadoso e completo da pele, incluindo as áreas da mucosa, uma

apreciação do estado geral do paciente (febre, aumento linfonodos, etc.) e, se necessário, um exame biológico, incluindo contagem de células sanguíneas, testes de fígado e rins. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a eliminação da possibilidade de uma emergência dermatológica, como erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (NET). Em algumas modalidades, o IRAE pode ser classificado usando o Critério Comum de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer versão 4.0, que é incorporado por referência na sua totalidade. Em algumas modalidades, o IRAE pode ser classificado usando a Diretriz de Prática Clínica da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, que é incorporada por referência em sua totalidade. Em algumas modalidades, o IRAE pode ser classificado usando a Diretriz de Prática Clínica da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (Management of Toxicities from Immunotherapy: EMSO Clinical Practice Guidelines: Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142.), que é incorporado por referência na sua totalidade.

[0034] Em algumas modalidades, para medir a gravidade do AE de pele, pode ser usada a classificação de Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE), que é incorporada por referência na sua totalidade. Em relação a uma erupção cutânea maculopapular, o evento mais frequente com inibidores de pontos de verificação, a quarta versão da classificação de CTCAE inclui: Grau 1: máculas/pápulas cobrindo < 10% da área da superfície corporal (BSA) com ou sem sintomas (por exemplo, prurido, queimação, aperto); Grau 2: máculas/pápulas cobrindo 10% a 30% de BSA com ou sem sintomas (por exemplo, prurido, queimação, aperto); limitação das atividades instrumentais da vida diária (ADL); Grau 3: máculas/pápulas > 30% de BSA com ou sem sintomas associados; limitação de ADL de

autocuidado; e Grau 4: erupção cutânea papulopustular associada a superinfecção com risco de vida; Síndrome de Stevens-Johnson, TEN e cobertura de dermatite bolhosa > 30% de BSA e exigência de admissão na unidade de terapia intensiva (ICU).

[0035] Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende medir os níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH), triiodotironina e tiroxina (FT3, FT4) e anticorpos anti-tireoidianos (Abs) do paciente. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende o monitoramento dos níveis de glicose no sangue do paciente, a fim de detectar o surgimento de DM. Em algumas modalidades, o método aqui descrito inclui o monitoramento durante o tratamento de TFTs a cada ciclo de ornTFTs 4-6 semanas após o ciclo 4 (isto é, com novo estagiamento de CT) para Anti-CTLA4 (incluindo combinação com anti-PD-1). Em algumas modalidades, o método descrito neste documento inclui o monitoramento durante o tratamento de TFTs a cada ciclo nos primeiros 3 meses, a cada segundo ciclo a seguir (no caso de programação de 2 semanas) quando Anti-PD-1/Anti-PD-L1 é usado.

[0036] Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a avaliação de sintomas graves de efeito de massa, ou seja, dor de cabeça intensa, qualquer distúrbio visual ou hipoadrenalismo grave, ou seja, hipotensão, distúrbio eletrolítico grave. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a avaliação de sintomas moderados, ou seja, dor de cabeça, mas sem distúrbios visuais ou fadiga/alteração de humor, mas hemodinamicamente estável, sem distúrbios eletrolíticos. Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende seguir o protocolo hipofisário de ressonância magnética ou excluir metástases

cerebrais.

[0037] Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a avaliação da toxicidade relacionada à ICPI: manejo da hepatite. Em algumas modalidades, para avaliar a gravidade do evento adverso, os seguintes padrões podem ser usados - Grau 1: ALT ou AST > ULN-3x ULN; Grau 2: ALT ou AST 3-5x ULN; Grau 3: ALT ou AST 5-20x ULN; e grau 4: ALT ou AST > 20x ULN.

[0038] Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a avaliação da toxicidade relacionada à ICPI: da diarreia e colite. Em algumas modalidades, um evento adverso grave (grau 3/4) inclui mais de 6 fezes líquidas por dia acima da linha de base ou se ocorrer episódios dentro de 1 h após a ingestão. Em algumas modalidades, um evento adverso moderado (grau 2) inclui 4-6 fezes líquidas por dia sobre a linha de base ou dor abdominal ou sangue nas fezes ou náuseas ou episódios noturnos. Em algumas modalidades, um evento adverso leve (nota 1) inclui menos de 4 fezes líquidas por dia acima da linha de base.

[0039] Em algumas modalidades, a identificação de um paciente com um evento adverso grave relacionado à imunoterapia compreende a avaliação da toxicidade relacionada à ICPI: manejo de pneumonite. Em algumas modalidades, um evento adverso leve (grau 1) inclui apenas alterações radiográficas. Em algumas modalidades, um evento adverso moderado (grau 2) inclui novos sintomas leves/moderados, dispneia, tosse, dor no peito. Em algumas modalidades, um evento adverso grave (grau 3/4) inclui novos sintomas graves; Nova/piora hipóxia; Risco de vida; Dificuldade em respirar, SDRA.

[0040] Em algumas modalidades um ou mais inibidores de pontos de verificação são selecionados do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de

PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CTLA-4.

[0041] Em algumas modalidades o sujeito é administrado com um primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico e um segundo inibidor de ponto de verificação imunológico e em que o primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico é diferente do segundo inibidor de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo inibidores de pontos de verificação imunológicos são independentemente um inibidor selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3. Em algumas modalidades, o primeiro inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-1 ou um inibidor de PD-L1, e o segundo inibidor de ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4.

[0042] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma monoterapia e em que a monoterapia compreende a administração de um único inibidor de ponto de verificação selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-1. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-L1. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de

verificação é um inibidor de CTLA-4.

[0043] Em algumas modalidades, a imunoterapia é uma terapia de combinação, e em que a terapia de combinação compreende a administração de dois ou mais inibidores de pontos de verificação selecionados do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3. Em algumas modalidades, a terapia de combinação compreende a administração de um inibidor de PD-L1 e um inibidor de CTLA-4.

[0044] Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 ou PD-L1 é selecionado a partir do grupo que consiste em pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab e avelumab. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é nivolumab ou pembrolizumab. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 é atezolizumab, durvalumab ou avelumab. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é ipilimumab ou tremelimumab. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é o pembrolizumab. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é o nivolumab.

[0045] Em algumas modalidades, a quantidade de plinabulina usada para tratar as indicações aqui descritas é eficaz para inibir a atividade de PDE4 sem reduzir a proliferação ou densidade avascular.

[0046] Em algumas modalidades, a imunoterapia é usada para tratamento ou prevenção de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), linfoma de Hodgkin clássico (cHL), carcinoma urotelial, instabilidade microssatélites Câncer alto (câncer MSI-H), câncer gástrico, carcinoma avançado de células renais, carcinoma escamoso metastático da cabeça e pescoço (SCCHN), câncer colorretal

metastático, carcinoma hepatocelular (HCC) ou microssatélites com alta instabilidade (MSI-H) ou câncer colorretal metastático (CRM) deficiente em reparo inadequado (dMMR). Em algumas modalidades, a imunoterapia é usada para tratamento ou prevenção de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC), linfoma de Hodgkin clássico (cHL), carcinoma urotelial, câncer de instabilidade microssatélites (Câncer MSI-H) ou Câncer Gástrico.

[0047] Algumas modalidades se referem ao tratamento de doença ou condição inflamatória em um sujeito, compreendendo a administração de plinabulina ao sujeito em necessidade, com a condição de que a doença ou condição inflamatória não seja artrite reumatoide, reumatismo articular crônico, psoríase, retinopatia diabética, glaucoma neovascular, retinopatia da prematuridade, degeneração macular, rejeição de enxerto de córnea, fibroplasia retrolental, rubeose, proliferação capilar em placas ateroscleróticas ou osteoporose.

[0048] Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose na faixa de cerca de 1-50 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose na faixa de cerca de 5 a cerca de 50 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose na faixa de cerca de 20 a cerca de 40 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose na faixa de cerca de 15 a cerca de 30 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada em uma dose na faixa de cerca de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5-6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5- 9, 0,5-10, 0,5-11, 0,5-12, 0,5-13, 0,5-13,75, 0,5-14, 0,5-15, 0,5-16, 0,5-17, 0,5-18, 0,5-19, 0,5-20, 0,5-22,5, 0,5-25, 0,5-27,5, 0,5-30, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1- 10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-13,75, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-

18, 1-19, 1-20, 1-22,5, 1-25, 1-27,5, 1-30, 1,5-2, 1,5-3, 1,5-4, 1,5-5, 1,5-6, 1,5-7, 1,5-8, 1,5-9, 1,5-10, 1,5- 11, 1,5-12, 1,5-13, 1,5-13,75, 1,5-14, 1,5-15, 1,5-16, 1,5-17, 1,5-18, 1,5-19, 1,5-20, 1,5-22,5, 1,5-25, 1,5-27,5, 1,5-30, 2,5-2, 2,5-3, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-8, 2,5-9, 2,5-10, 2,5-11, 2,5- 12, 2,5-13, 2,5-13,75, 2,5-14, 2,5-15, 2,5-16, 2,5-17, 2,5-18, 2,5-19, 2,5-20, 2,5-22,5, 2,5-25, 2,5-27,5, 2,5-30, 2,5-7,5, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3- 13,75, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-22,5, 3-25, 3-27,5, 3-30, 3,5- 6,5, 3,5-13,75, 3,5-15, 2,5-17,5, 4-5, 4-6, 4- 7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-13,75, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-22,5, 4-25, 4-27,5, 4-30, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5- 12, 5-13, 5-13,75, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22,5, 5-25, 5-27,5, 5-30, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-13,75, 6-14, 6-15, 6-16, 6- 17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-22,5, 6-25, 6-27,5, 6-30, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-13,75, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-22,5, 7-25, 7-27,5, 7-30, 7,5-12,5, 7,5-13,5, 7,5-15, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-13,75, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-22,5, 8-25, 8-27,5, 8-30, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9- 13,75, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-22,5, 9-25, 9-27,5, 9-30, 10-11, 10-12, 10-13, 10-13,75, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-22,5, 10-25, 10- 27,5, 10-30, 11,5-15,5, 12,5-14,5, 7,5-22,5, 8,5-32,5, 9,5-15,5, 15,5-24,5, 5-35, 17,5-22,5, 22,5-32,5, 25-35, 25,5-24,5, 27,5-32,5, 2-20, 2,5-22,5 ou 9,5-21,5 mg/m², da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada em uma dose de cerca de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 30,5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada em uma dose menor que cerca de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5,

17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 30,5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada em uma dose maior que cerca de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 25, 25,5, 26, 26,5, 27, 27,5, 28, 28,5, 29, 29,5, 30, 30,5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada em uma dose de cerca de 10, 13,5, 20 ou 30 mg/m² da área da superfície corporal. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose de cerca de 20 mg/m² da área da superfície corporal.

[0049] Em algumas modalidades, a dose de plinabulina é de cerca de 5 mg - 100 mg, ou cerca de 10 mg - 80 mg. Em algumas modalidades, a dose de plinabulina é de cerca de 15 mg - 100 mg, ou cerca de 20 mg - 80 mg. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada a uma dose na faixa de cerca de 15 mg - 60 mg. Em algumas modalidades, a dose de plinabulina é de cerca de 0,5 mg - 3 mg, 0,5 mg - 2 mg, 0,75 mg - 2 mg, 1 mg - 10 mg, 1,5 mg - 10 mg, 2 mg - 10 mg, 3 mg - 10 mg, 4 mg - 10 mg, 1 mg - 8 mg, 1,5 mg - 8 mg, 2 mg - 8 mg, 3 mg - 8 mg, 4 mg - 8 mg, 1 mg - 6 mg, 1,5 mg - 6 mg, 2 mg - 6 mg, 3 mg - 6 mg, ou cerca de 4 mg - 6 mg. Em algumas modalidades, a plinabulina administrada é de cerca de 2 mg - 6 mg ou 2 mg - 4,5 mg. Em algumas modalidades, a plinabulina administrada é de cerca de 5 mg-7,5 mg, 5 mg-9 mg, 5 mg-10 mg, 5 mg-12mg, 5mg-14mg, 5mg-15 mg, 5 mg-16 mg, 5 mg-18 mg, 5 mg-20 mg, 5 mg-22 mg, 5 mg-24 mg, 5 mg-26 mg, 5 mg-28mg, 5mg-30mg, 5mg-32mg, 5mg-34mg, 5mg-36mg, 5mg-38mg, 5mg-40mg, 5mg-42mg, 5mg-44mg, 5mg-46mg, 5mg-48mg, 5mg-50mg, 5mg-52mg, 5mg-54mg, 5mg-56mg, 5mg-58mg, 5mg-60mg,

7 mg-7.7 mg, 7 mg-9 mg, 7 mg-10 mg, 7 mg-12mg, 7mg-14mg, 7mg-15 mg, 7 mg-16 mg, 7 mg-18 mg, 7 mg-20 mg, 7 mg-22 mg, 7 mg-24 mg, 7 mg-26 mg, 7 mg-28mg, 7mg-30mg, 7mg-32mg, 7mg-34mg, 7mg-36mg, 7mg-38mg, 7mg-40mg, 7mg-42mg, 7mg-44mg, 7mg-46mg, 7mg-48mg, 7mg-50mg, 7mg-52mg, 7mg-54mg, 7mg-56mg, 7mg-58mg, 7mg-60mg, 9 mg-10 mg, 9 mg-12mg, 9mg-14mg, 9mg-15 mg, 9 mg-16 mg, 9 mg-18 mg, 9 mg-20 mg, 9 mg-22 mg, 9 mg-24 mg, 9 mg-26 mg, 9 mg-28mg, 9mg-30mg, 9mg-32mg, 9mg-34mg, 9mg-36mg, 9mg-38mg, 9mg-40mg, 9mg-42mg, 9mg-44mg, 9mg-46mg, 9mg-48mg, 9mg-50mg, 9mg-52mg, 9mg-54mg, 9mg-56mg, 9mg-58mg, 9mg-60mg, 10 mg-12mg, 10mg-14mg, 10mg-15 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-18 mg, 10 mg-20 mg, 10 mg-22 mg, 10 mg-24 mg, 10 mg-26 mg, 10 mg-28mg, 10mg-30mg, 10mg-32mg, 10mg-34mg, 10mg-36mg, 10mg-38mg, 10mg-40mg, 10mg-42mg, 10mg-44mg, 10mg-46mg, 10mg-48mg, 10mg-50mg, 10mg-52mg, 10mg-54mg, 10mg-56mg, 10mg-58mg, 10mg-60mg, 12mg-14mg, 12mg-15 mg, 12 mg-16 mg, 12 mg-18 mg, 12 mg-20 mg, 12 mg-22 mg, 12 mg-24 mg, 12 mg-26 mg, 12 mg-28mg, 12mg-30mg, 12mg-32mg, 12mg-34mg, 12mg-36mg, 12mg-38mg, 12mg-40mg, 12mg-42mg, 12mg-44mg, 12mg-46mg, 12mg-48mg, 12mg-50mg, 12mg-52mg, 12mg-54mg, 12mg-56mg, 12mg-58mg, 12mg-60mg, 15 mg-16 mg, 15 mg-18 mg, 15 mg-20 mg, 15 mg-22 mg, 15 mg-24 mg, 15 mg-26 mg, 15 mg-28mg, 15mg-30mg, 15mg-32mg, 15mg-34mg, 15mg-36mg, 15mg-38mg, 15mg-40mg, 15mg-42mg, 15mg-44mg, 15mg-46mg, 15mg-48mg, 15mg-50mg, 15mg-52mg, 15mg-54mg, 15mg-56mg, 15mg-58mg, 15mg-60mg, 17 mg-18 mg, 17 mg-20 mg, 17 mg-22 mg, 17 mg-24 mg, 17 mg-26 mg, 17 mg-28mg, 17mg-30mg, 17mg-32mg, 17mg-34mg, 17mg-36mg, 17mg-38mg, 17mg-40mg, 17mg-42mg, 17mg-44mg, 17mg-46mg, 17mg-48mg, 17mg-50mg, 17mg-52mg, 17mg-54mg, 17mg-56mg, 17mg-58mg, 17mg-60mg, 20 mg-22 mg, 20 mg-24 mg, 20 mg-26 mg, 20 mg-28mg, 20mg-30mg, 20mg-32mg, 20mg-34mg, 20mg-36mg, 20mg-38mg, 20mg-40mg, 20mg-42mg, 20mg-44mg, 20mg-46mg, 20mg-48mg, 20mg-50mg, 20mg-52mg, 20mg-54mg, 20mg-56mg,

20mg-58mg, 20mg-60mg, 22 mg-24 mg, 22 mg-26 mg, 22 mg-28mg,
22mg-30mg, 22mg-32mg, 22mg-34mg, 22mg-36mg, 22mg-38mg,
22mg-40mg, 22mg-42mg, 22mg-44mg, 22mg-46mg, 22mg-48mg,
22mg-50mg, 22mg-52mg, 22mg-54mg, 22mg-56mg, 22mg-58mg,
22mg-60mg, 25 mg-26 mg, 25 mg-28mg, 25mg-30mg, 25mg-32mg,
25mg-34mg, 25mg-36mg, 25mg-38mg, 25mg-40mg, 25mg-42mg,
25mg-44mg, 25mg-46mg, 25mg-48mg, 25mg-50mg, 25mg-52mg,
25mg-54mg, 25mg-56mg, 25mg-58mg, 25mg-60mg, 27 mg-28mg,
27mg-30mg, 27mg-32mg, 27mg-34mg, 27mg-36mg, 27mg-38mg,
27mg-40mg, 27mg-42mg, 27mg-44mg, 27mg-46mg, 27mg-48mg,
27mg-50mg, 27mg-52mg, 27mg-54mg, 27mg-56mg, 27mg-58mg,
27mg-60mg, 30mg-32mg, 30mg-34mg, 30mg-36mg, 30mg-38mg,
30mg-40mg, 30mg-42mg, 30mg-44mg, 30mg-46mg, 30mg-48mg,
30mg-50mg, 30mg-52mg, 30mg-54mg, 30mg-56mg, 30mg-58mg,
30mg-60mg, 33mg-34mg, 33mg-36mg, 33mg-38mg, 33mg-40mg,
33mg-42mg, 33mg-44mg, 33mg-46mg, 33mg-48mg, 33mg-50mg,
33mg-52mg, 33mg-54mg, 33mg-56mg, 33mg-58mg, 33mg-60mg,
36mg-38mg, 36mg-40mg, 36mg-42mg, 36mg-44mg, 36mg-46mg,
36mg-48mg, 36mg-50mg, 36mg-52mg, 36mg-54mg, 36mg-56mg,
36mg-58mg, 36mg-60mg, 40mg-42mg, 40mg-44mg, 40mg-46mg,
40mg-48mg, 40mg-50mg, 40mg-52mg, 40mg-54mg, 40mg-56mg,
40mg-58mg, 40mg-60mg, 43mg-46mg, 43mg-48mg, 43mg-50mg,
43mg-52mg, 43mg-54mg, 43mg-56mg, 43mg-58mg, 42mg-60mg,
45mg-48mg, 45mg-50mg, 45mg-52mg, 45mg-54mg, 45mg-56mg,
45mg-58mg, 45mg-60mg, 48mg-50mg, 48mg-52mg, 48mg-54mg,
48mg-56mg, 48mg-58mg, 48mg-60mg, 50mg-52mg, 50mg-54mg,
50mg-56mg, 50mg-58mg, 50mg-60mg, 52mg-54mg, 52mg-56mg,
52mg-58mg, ou 52mg-60mg. Em algumas modalidades, a dose de
plinabulina é maior que cerca de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4
mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, cerca de 10 mg, cerca de 12,5 mg,
cerca de 13,5 mg, cerca de 15 mg, cerca de 17,5 mg, cerca de 20 mg,
cerca de 22,5 mg, cerca de 25 mg, cerca de 27 mg, cerca de 30 mg ou

cerca de 40 mg. Em algumas modalidades, a dose de plinabulina é cerca de menos de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, cerca de 10 mg, cerca de 12,5 mg, cerca de 13,5 mg, cerca de 15 mg, cerca de 17,5 mg, cerca de 20 mg, cerca de 22,5 mg, cerca de 25 mg, cerca de 27 mg, cerca de 30 mg, cerca de 40 mg ou cerca de 50 mg.

[0050] A dose real do inibidor do ponto de verificação aqui descrito depende do composto específico e da condição a ser tratada; a seleção da dose apropriada está dentro do conhecimento do versado na técnica. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração de um inibidor de ponto de verificação em uma dose na faixa de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corporal, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de corpo peso, de cerca de 0,25 mg/kg a cerca de 120 mg/kg de peso corporal, de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 70 mg/kg de peso corporal, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de peso corporal, de cerca de 1,0 mg/kg a cerca de 15 mg/kg de peso corporal, de cerca de 2,0 mg/kg a cerca de 15 mg/kg de peso corporal, de cerca de 3,0 mg/kg a cerca de 12 mg/kg de peso corporal, ou de cerca de 5,0 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal. Em alguns procedimentos, o método descrito neste documento compreende a administração de um inibidor de ponto de verificação em uma dose na faixa de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5-6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5-9, 0,5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2,5-5, 2,5-10, 2,5-20, 2,5-30, 2,5-40, 2,5-50, 2,5-60, 2,5-70, 2,5-80, 2,5-90, 2,5-100, 3-5, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60,

50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, ou 100-400 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o inibidor de ponto de verificação aqui descrito pode ser administrado a uma dose de cerca de 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,19, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração de um inibidor de ponto de verificação a uma dose de cerca de 3 mg/kg. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração de um inibidor de ponto de verificação a uma dose de cerca de 3 mg/kg a cada três semanas, para um total de quatro doses.

[0051] Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é administrado a uma quantidade de cerca de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5-6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5-9, 0,5-10, 2,5-3, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-8, 2,5-9, 2,5-10, 3-10, 5-10, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2,5-10, 2,5-20, 2,5-30, 2,5-40, 2,5-50, 2,5-60, 2,5-70, 2,5-80, 2,5-90, 2,5-100, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-

1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, ou 500-4000 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado a uma quantidade de cerca de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1.25, 1,5, 1.75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27.5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350,400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900, ou 5000 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação é administrado em uma quantidade de cerca de 25 mg, 50 mg ou 100 mg por dose.

[0052] Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração de um inibidor de PD-1 em uma dose na faixa de cerca de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5-6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5-9, 0,5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-100, 2,5-3, 2,5-3,5, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-9, 2,5-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50,5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-

100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, ou 100-400 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração do inibidor de PD-1 em uma dose de cerca de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é administrado a uma dose de cerca de 3 mg/kg. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é administrado a uma dose de cerca de 2 mg/kg.

[0053] Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é administrado a uma quantidade de cerca de 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-20, 2.5-30, 2.5-40, 2.5-50, 2.5-60, 2.5-70, 2.5-80, 2.5-90, 2.5-100, 2.5-200, 2.5-250, 2.5-300, 2.5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7.5-10, 7.5-20, 7.5-30, 7.5-40, 7.5-50, 7.5-60, 7.5-70, 7.5-80, 7.5-90, 7.5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000,

80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, ou 500-4000 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 é administrado em uma quantidade de cerca de 10-30, 10-50, 10-80, 10-100, 10-125, 10-150, 10-175, 10-200, 10-250, 10-300, 10-400, 20-50, 20-100, 20-125, 20-150, 20-175, 20-200, 20-250, 20-300, 20-400, 30-50, 30-80, 30-100, 30-125, 30-150, 30-175, 30-200, 30-250, 30-300, 30-400, 40-50, 40-80, 40-100, 40-125, 40-150, 40-175, 40-200, 40-250, 40-300, 40-400, 50-80, 50-100, 50-125, 50-150, 50-175, 50-200, 50-250, 50-300, ou 50-400 mg per dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumab ou pembrolizumab) é administrado em uma quantidade de cerca de 50-350 mg por dose, cerca de 100-300 mg por dose ou cerca de 150-250 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumab ou pembrolizumab) é administrado em uma quantidade de cerca de 200 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-1 (por exemplo, nivolumab ou pembrolizumab) é administrado em uma quantidade de cerca de 240 mg por dose.

[0054] Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração de um inibidor de PD-L1 em uma dose na faixa de cerca de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5-6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5-9, 0,5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-100, 2,5-3, 2,5-3,5, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-9, 2,5-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100,

7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, ou 100-400 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração do inibidor de PD-L1 em uma dose de cerca de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 mg/kg de peso corporal.

[0055] Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 (por exemplo, atezolizumab) é administrado a uma quantidade de cerca de 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2,5-3, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-8, 2,5-9, 2,5-10, 2,5-20, 2,5-30, 2,5-40, 2,5-50, 2,5-60, 2,5-70, 2,5-80, 2,5-90, 2,5-100, 2,5-200, 2,5-250, 2,5-300, 2,5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150,

70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, ou 500-4000 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 é administrado em uma quantidade de cerca de 500-1500, 600-1500, 700-1500, 800-1500, 900-1500, 1000-1500 ou 1100-1300 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de PD-L1 é administrado a uma quantidade de cerca de 1200 mg por dose.

[0056] Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração do inibidor de CTLA-4 (por exemplo, ipilimumab) em uma dose na faixa de cerca de 0,5-1, 0,5-2, 0,5-3, 0,5-4, 0,5-5, 0,5 -6, 0,5-7, 0,5-8, 0,5-9, 0,5-10, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 2-3, 2-4, 2 -5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-20, 2-30, 2-40, 2-50, 2-60, 2-70, 2-80, 2-90, 2-100, 2,5-3, 2,5-3,5, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-9, 2,5-10, 3-4, 3-5, 3 -6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50,5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10 -10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30 -70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o método aqui descrito compreende a administração do inibidor de CTLA-4 em uma dose de cerca de 0,1,

0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 3,25, 3,5, 3,75, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou 100 mg/kg de peso corporal. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é administrado a uma dose de cerca de 3 mg/kg. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é administrado a uma dose menor que 3 mg/kg. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é administrado a uma dose de cerca de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 ou 4 mg/kg. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 (por exemplo, ipilimumab) é administrado a uma dose de cerca de 3 mg/kg.

[0057] Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é administrado a uma quantidade de cerca de 1-10, 1-20, 1-30, 1-40, 1-50, 1-60, 1-70, 1-80, 1-90, 1-100, 1-150, 1-200, 1-250, 1-300, 1-500, 2,5-3, 2,5-4, 2,5-5, 2,5-6, 2,5-7, 2,5-8, 2,5-9, 2,5-10, 2,5-20, 2,5-30, 2,5-40, 2,5-50, 2,5-60, 2,5-70, 2,5-80, 2,5-90, 2,5-100, 2,5-200, 2,5-250, 2,5-300, 2,5-500, 3-10, 3-20, 3-30, 3-40, 3-50, 3-60, 3-70, 3-80, 3-90, 3-100, 3-200, 3-250, 3-300, 3-500, 5-10, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-60, 5-70, 5-80, 5-90, 5-100, 7,5-10, 7,5-20, 7,5-30, 7,5-40, 7,5-50, 7,5-60, 7,5-70, 7,5-80, 7,5-90, 7,5-100, 10-10, 10-20, 10-30, 10-40, 10-50, 10-60, 10-70, 10-80, 10-90, 10-100, 10-150, 10-200, 20-30, 20-40, 20-50, 20-60, 20-70, 20-80, 20-90, 20-100, 20-150, 20-200, 30-40, 30-50, 30-60, 30-70, 30-80, 30-90, 30-100, 30-150, 30-200, 40-50, 40-60, 40-70, 40-80, 40-90, 40-100, 40-150, 40-200, 40-300, 50-60, 50-70, 50-80, 50-90, 50-100, 50-150, 50-200, 50-250, 50-300, 60-80, 60-100, 60-150, 60-200, 70-100, 70-150, 70-200, 70-250, 70-300, 70-500, 70-750, 70-1000, 70-1500, 70-2000, 70-3000, 80-100, 80-150, 80-200, 80-250, 80-300, 80-500, 80-750, 80-1000, 80-1500, 80-2000, 80-3000, 90-100, 90-150, 90-200, 90-250, 90-300, 90-350, 90-400, 90-500, 90-750, 90-1000, 90-1500, 90-2000, 90-3000, 100-150, 100-200, 100-250, 100-300, 100-350, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 100-1500, 100-2000, 100-2500, 100-

3000, 100-3500, 100-4000, 200-500, 200-700, 200-1000, 200-1500, 200-2000, 200-2500, 200-3000, 200-3500, 200-4000, 500-1000, 500-1500, 500-2000, 500-2500, 500-3000, 500-3500, ou 500-4000 mg por dose. Em algumas modalidades, o inibidor de CTLA-4 é administrado em uma quantidade de cerca de 10-30, 10-50, 10-80, 10-100, 10-125, 10-150, 10-175, 10-200, 10-250, 10-300, 10-400, 20-50, 20-100, 20-125, 20-150, 20-175, 20-200, 20-250, 20-300, 20-400, 30-50, 30-80, 30-100, 30-125, 30-150, 30-175, 30-200, 30-250, 30-300, 30-400, 40-50, 40-80, 40-100, 40-125, 40-150, 40-175, 40-200, 40-250, 40-300, 40-400, 50-80, 50-100, 50-125, 50-150, 50-175, 50-200, 50-250, 50-300, ou 50-400 mg per dose.

[0058] Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a incidência de evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 em pelo menos cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5 %, 20%, 22,5%, 25%, 27,5%, 30%, 32,5%, 35%, 37,5%, 40%, 42,5%, 45%, 47,5%, 50%, 52,5%, 55%, 57,5%, 60%, 62,5%, 65%, 67,5%, 70%, 72,5%, 75%, 77,5%, 80%, 82,5%, 85%, 87,5%, 90%, 95% ou 100%. Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a incidência de evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 em pelo menos cerca de 5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 27,5 %, 30%, 32,5%, 35%, 37,5%, 40%, 42,5%, 45%, 47,5%, 50%, 52,5%, 55%, 57,5%, 60%, 62,5%, 65%, 67,5%, 70%, 72,5%, 75%, 77,5%, 80%, 82,5%, 85%, 87,5%, 90%, 95% ou 100%. Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a incidência de eventos adversos relacionados à imunoterapia de Grau 3/4 na faixa de cerca de 1% - 5%, 1%-10%,

1%-15%, 1% - 20%, 1% - 30%, 1% - 40%, 1%-50%, 2,5%-10%, 2,5%-15%, 2,5% - 20%, 2,5% - 30%, 5%-10%, 5%-15%, 5% - 20%, 5% - 30%, 5% - 40%, 10%-40%, 12,5%-40%, 5% - 50%, 10%-50%, 12,5%-50%, 15%-50%, 17,5%-50%, 20%-50%, 25%-50%, 27,5%-50%, 30%-50%, 5% - 60%, 10%-60%, 12,5%-60%, 15%-60%, 17,5%-60%, 20%-60%, 25%-60%, 27,5%-60%, 30%-60%, 35%-60%, 37,5%-60%, 40%-60%, 45%-70%, ou 50%-80%.

[0059] Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a duração do evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 em cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 27,5%, 30%, 32,5%, 35%, 37,5%, 40%, 42,5%, 45%, 47,5%, 50%, 52,5%, 55%, 57,5%, 60 %, 62,5%, 65%, 67,5%, 70%, 72,5%, 75%, 77,5%, 80%, 82,5%, 85%, 87,5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10 vezes, 11 vezes, 12 vezes, 13 vezes, 14 vezes, 15 vezes ou 16 vezes. Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a duração do evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 em mais de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5 %, 20%, 22,5%, 25%, 27,5%, 30%, 32,5%, 35%, 37,5%, 40%, 42,5%, 45%, 47,5%, 50%, 52,5%, 55%, 57,5%, 60%, 62,5%, 65%, 67,5%, 70%, 72,5%, 75%, 77,5%, 80%, 82,5%, 85%, 87,5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 10 vezes, 11 vezes, 12 vezes, 13 vezes, 14 vezes, 15 vezes ou 16 vezes. Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a duração do evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 em menos de cerca de 5%, 10%, 12,5%, 15%, 17,5%, 20%, 22,5%, 25%, 27,5 %, 30%, 32,5%, 35%, 37,5%, 40%, 42,5%, 45%, 47,5%, 50%, 52,5%, 55%, 57,5%, 60%, 62,5%, 65%, 67,5%, 70%, 72,5%, 75%, 77,5%, 80%, 82,5%, 85%, 87,5%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 120%, 130%,

140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 225%, 250%, 275%, 300%, 350% 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 700%, 800%, 900%, 10 vezes, 11 vezes, 12 vezes, 13 vezes, 14 vezes, 15 vezes ou 16 vezes. Em algumas modalidades, o uso de plinabulina pode reduzir a duração do evento adverso relacionado à imunoterapia de Grau 3/4 na faixa de cerca de 5%-10%, 5%-20%, 5% - 30%, 5% - 40%, 5% - 50%,5% - 60%, 5% - 70%, 5% - 80%, 5% - 100%, 5% - 5 vezes, 5% -15 vezes, 20% - 10 vezes, ou 50% a 500%.

[0060] Algumas modalidades se referem a um método para tratar ou prevenir um distúrbio inflamatório da pele ou articulação em um sujeito, compreendendo a administração topicamente de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo.

[0061] Em algumas modalidades, o distúrbio da pele ou articulação é psoríase. Em algumas modalidades, o distúrbio da pele ou articulação é artrite. Em algumas modalidades, o distúrbio da pele ou articulação é artrite reumatoide. Em algumas modalidades, o distúrbio da pele ou articulação é selecionado a partir de espondilite anquilosante, artrite psoriásica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico ou dermatite atópica.

[0062] Algumas modalidades se referem a um método para tratar ou prevenir uma doença inflamatória em um sujeito, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo, em que a doença inflamatória é selecionada a partir do grupo que consiste em reumatismo articular crônico, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica e esclerose múltipla.

[0063] Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada parenteralmente. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada oralmente. Em algumas modalidades, a plinabulina é

administrada topicamente.

[0064] Algumas modalidades se referem a um método para tratar ou prevenir a doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma em um sujeito que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao sujeito com necessidade do mesmo através de um inalador.

Composição e Administração

[0065] Os métodos aqui descritos podem incluir a administração de uma composição compreendendo plinabulina. Em algumas modalidades, a composição aqui descrita pode ainda incluir um ou mais diluentes farmacologicamente aceitáveis. Em algumas modalidades, o diluente farmacologicamente aceitável pode incluir Kolliphor® (hidroxiestearato de Polyoxyl15). Em algumas modalidades, o diluente farmacologicamente aceitável pode incluir Kolliphor® EL, Kolliphor® RH40, Kolliphor® P 188, Kolliphor® P 407 e Kolliphor® F-68. Em algumas modalidades, o diluente farmacologicamente aceitável pode incluir propileno glicol. Em algumas modalidades, os diluentes farmacologicamente aceitáveis podem incluir kolliphor e propileno glicol. Em algumas modalidades, os diluentes farmacologicamente aceitáveis podem incluir kolliphor e propileno glicol, em que o kolliphor é cerca de 40% em peso e propileno glicol é cerca de 60% em peso com base no peso total dos diluentes. Em algumas modalidades, a composição pode ainda incluir um ou mais outros excipientes farmacologicamente aceitáveis.

[0066] Algumas modalidades se referem a uma formulação tópica, compreendendo plinabulina a uma concentração eficaz para inibir a atividade de PDE4 sem reduzir a proliferação ou densidade vascular.

[0067] A quantidade de plinabulina na formulação tópica,

quando aplicada na pele, unhas, cabelos, mãos ou pés, é suficiente para produzir o resultado farmacológico desejado localmente no local da aplicação ou sistemicamente como resultado da passagem transdérmica de um ingrediente ativo no material.

[0068] Algumas modalidades se referem a uma formulação tópica, compreendendo plinabulina a uma concentração na faixa de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso da formulação total. Em algumas modalidades, a plinabulina está em uma concentração na faixa de cerca de 0,05% -0,1%, 0,05% -0,2%, 0,05% -0,3, 0,05% -0,4%, 0,05% -0,5%, 0,05% -1%, 0,05 % -2%, 0,05% -3%, 0,05% -4%, 0,05% -5%, 0,05% -6%, 0,05% -7%, 0,05% -8%, 0,05% -9%, 0,05% - 10%, 0,1% -0,2%, 0,1% -0,3, 0,1% -0,4%, 0,1% -0,5%, 0,1% -1%, 0,1% -2%, 0,1% -3%, 0,1% -3%, 0,1% -4%, 0,1% -5%, 0,1% -6%, 0,1% -7%, 0,1% -8%, 0,1% -9%, 0,1% -10%, 0,5% -1%, 0,5% -2%, 0,5% -3%, 0,5% -4%, 0,5% -5%, 0,5% -6%, 0,5% -7%, 0,5% -8%, 0,5% -9%, 0,1% -0,2%, 1% -2 %, 1% -3%, 1% -4%, 1% -5%, 1% -6%, 1% -7%, 1% -8%, 1% -9%, 1% -10%, 2% -3%, 2% -4%, 2% -5%, 2% -6%, 2% -7%, 2% -8%, 2% -9%, 2% -10%, 3% -4%, 3% -5%, 3% -6%, 3% -7%, 3% -8%, 3% -9%, 3% -10%, 4% -5%, 4% -6 %, 4% -7%, 4% -8%, 4% -9%, 4% -10%, 5% -6%, 5% -7%, 5% -8%, 5% -9%, 5% -10%, 6% -7%, 6% -8%, 6% -9%, 6% -10%, 7% -8%, 7% -9%, 7% -10%, 8% -9%, 9% -10%, 1% -20% ou 5% -20% em peso da formulação total. Em algumas modalidades, a concentração de plinabulina está na faixa de cerca de 0,5% -2,5%, 1% -3% ou 2% -4% em peso da formulação total. Em algumas modalidades, a plinabulina tem uma concentração de cerca de 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% em peso da formulação total. Em algumas modalidades, a plinabulina tem uma concentração maior que cerca de 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% em peso da formulação total. Em algumas modalidades, a plinabulina tem uma concentração menor que cerca de 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ou 10% em peso

de a formulação total. Em algumas modalidades, a plinabulina tem uma concentração de cerca de 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 6 %, 7%, 8%, 9% ou 10% em peso da formulação total.

[0069] Em algumas modalidades, a formulação tópica um ou mais ingredientes selecionados a partir de petrolato branco, propileno glicol, mono- e diglicerídeos, parafina, hidroxitolueno butilado ou edetato de cálcio dissódico. Em algumas modalidades, a formulação tópica inclui hidroxiestearato de polioxil 15.

[0070] A formulação tópica pode incluir veículos fluidos ou semissólidos que podem incluir, mas não estão limitados a, polímeros, espessantes, tampões, neutralizadores, agentes quelantes, conservantes, surfactantes ou emulsificantes, antioxidantes, ceras ou óleos, emolientes, filtros solares e um solvente ou sistema de solvente misto. O sistema solvente ou solvente misto é importante para a formação porque é o principal responsável pela dissolução do fármaco. Os melhores sistemas de solvente ou solvente misto também são capazes de manter níveis clinicamente relevantes do fármaco em solução, apesar da adição de um solvente pobre à formulação. As composições tópicas úteis na presente invenção podem ser transformadas em uma ampla variedade de tipos de produtos. Isso inclui, entre outros, remendos, loções, cremes, géis, bastões, sprays, pomadas, pastas, espumas, mousses, máscaras, pomadas para os olhos, colírios, colírios ou ouvidos, curativos impregnados, lenços, produtos de limpeza, incluindo sabonetes, lavagens corporais xampus e produtos de maquiagem, como bases, blushes, batons e sombras para os olhos, entre outros. Esses tipos de produtos podem compreender vários tipos de sistemas transportadores, incluindo, entre outros, partículas, nanopartículas e lipossomas. A formulação pode ser selecionada para maximizar a entrega para um local alvo desejado no corpo. As formulações também podem incluir vários corantes

convencionais, fragrâncias, espessantes, conservantes, umectantes, emolientes, demulcentes, excipientes solubilizantes, dispersantes, intensificadores de penetração, agentes plastificantes, conservantes, estabilizadores, desmulsificantes, agentes umectantes, filtros solares, emulsificantes, hidratantes, adstringentes, desodorizantes e similares, que podem ser adicionados para fornecer benefícios adicionais, como, por exemplo, melhorar a sensação e/ou aparência da preparação tópica.

[0071] Em algumas modalidades, a formulação está na forma de loção, creme, pomada, gel, emulsão ou suspensão.

[0072] As loções, que são preparações que devem ser aplicadas à pele, unha, cabelo, garra ou superfície do casco sem atrito, são tipicamente preparações líquidas ou semilíquidas nas quais dispersa sólido, cera ou líquido finamente dividido. As loções tipicamente conterão agentes de suspensão para produzir melhores dispersões, bem como compostos úteis para localizar e manter o agente ativo em contato com a pele, unha, cabelo, garra ou casco, por exemplo, metil celulose, carboximetilcelulose de sódio ou similares.

[0073] Os cremes que contêm o agente ativo para entrega de acordo com a presente invenção são emulsões líquidas viscosas ou semissólidas, óleo em água ou água em óleo. As bases de creme são laváveis em água e contêm uma fase oleosa, um emulsificante e uma fase aquosa. A fase oleosa é geralmente composta de petrolato ou álcool graxo, como álcool cetílico ou estearílico; a fase aquosa geralmente, embora não necessariamente, exceda a fase oleosa em volume e geralmente contém um umectante.

[0074] As formulações em gel também podem ser utilizadas em conexão com a presente invenção. Como será apreciado por aqueles que trabalham no campo da formulação tópica de fármacos, os géis são semissólidos. Os géis monofásicos contêm macromoléculas orgânicas distribuídas substancialmente uniformemente por todo o veículo

líquido, que é tipicamente aquoso, mas também pode ser um solvente ou uma mistura de solventes. Em várias modalidades, agentes gelificantes convencionais podem ser usados. Em uma modalidade exemplar, celulose ou os derivados da mesma são usados. Em uma modalidade exemplar, é utilizada hidroxipropilmetilcelulose, como Methocel E4M. Outros agentes gelificantes incluem metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, acetato de celulose, etil celulose, metil hidroxil etil celulose, hidroxil etil celulose e goma de celulose. Agentes gelificantes à base de celulose, particularmente hidroxil metil celulose e hidroxil propil metil celulose, também são úteis em algumas modalidades. Em algumas modalidades, polímeros acrílicos reticulados incluindo Carbopol podem ser usados.

[0075] Em uma modalidade, a formulação da invenção é viscosa o suficiente para formar um gel firme. Em uma modalidade, a viscosidade está na faixa de 25.000 a 300.000 cps (centipoise) ou 75.000 a 200.000 cps, com base na análise de Brookfield (LV).

[0076] Para facilitar a preparação, pode ser conveniente preparar uma primeira composição de gel, denominada speed-gel, que pode ser usada para adicionar a outros componentes na formulação de uma composição final para administração tópica. Existem várias formulações possíveis do speed-gel. Por exemplo, um gel de velocidade pode ser preparado misturando lecitina organogel (L.O.), como uma mistura 1: 1 (m/m) de lecitina e miristato de isopropila, com óleo LID (uma mistura 1: 1 [m/m] de LO e docusato de sódio), dissolvendo pó de docusato de sódio adicional nessa mistura e adicionando ureia aquosa.

[0077] As pomadas, que são preparações semissólidas, são tipicamente baseadas em petrolato ou outros derivados de petróleo. Como será apreciado pelo versado na técnica, a base de pomada específica a ser usada é aquela que fornece a entrega ideal para o agente ativo escolhido para uma dada formulação e, preferencialmente,

fornece outras características desejadas, por exemplo, emoliência ou o gosto. Como em outros carreadores ou veículos, uma base de pomada deve ser inerte, estável, não irritante e não sensibilizante. Como explicado em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), nas páginas 1399-1404, as bases de pomadas podem ser agrupadas em quatro classes: bases oleaginosas; bases emulsificáveis; bases de emulsão; e bases solúveis em água. As bases de pomada oleaginosa incluem, por exemplo, óleos vegetais, gorduras obtidas de animais e hidrocarbonetos semissólidos obtidos de petróleo. Exemplos de bases de pomadas oleaginosas incluem Pomada Branca USP, Pomada Amarela NF, Ácido Oleico USP, Azeite USP, Parafina USP, Petrolatum NF, Petrolatum Branco USP, Spermaceti Wax USP, Spermaceti NF, Spermaceti NF, Spermaceti NF, Amido Glicerito NF, White Wax USP e Yellow Cera USP. As bases de pomada emulsionável, também conhecidas como bases de pomada absorvente, contêm pouca ou nenhuma água e incluem, por exemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anidra e petrolato hidrofílico. As bases de pomada de emulsão são emulsões de água em óleo (A/O) ou emulsões de óleo em água (O/A) e incluem, por exemplo, álcool cetílico, monoestearato de glicerila, lanolina e ácido esteárico. As bases de pomadas solúveis em água preferenciais são preparadas a partir de polietileno glicóis de peso molecular variável; Novamente, pode-se fazer referência a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para mais informações.

[0078] As formulações úteis da invenção também abrangem sprays e aerossóis. Os sprays geralmente fornecem o agente ativo em uma solução aquosa e/ou alcoólica que pode ser borrifada na pele, unhas, cabelos, garras ou casco para entrega. Tais sprays incluem aquelas formuladas para fornecer a concentração da solução de agente ativo no local da administração após a administração, por exemplo, a solução de spray pode ser primariamente composta de álcool ou outro líquido

volátil semelhante no qual o fármaco ou agente ativo pode ser dissolvido. Após a entrega na pele, unhas, cabelos, garras ou casco, o veículo evapora, deixando o agente ativo concentrado no local da administração. Exemplos de tecnologia de aerossol são divulgados na Patente US 6.682.716; 6.716.415; 6.716.417; 6.783.753; 7.029.658; e 7.033.575.

[0079] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender veículos de fase sólida ou gel adequados. Exemplos de tais veículos incluem, mas não estão limitados a, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina e polímeros, como polietileno glicóis.

[0080] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender um emulsificante adequado que se refere a um agente que melhora ou facilita a mistura e a suspensão de óleo em água ou água em óleo. O agente emulsificante aqui utilizado pode consistir em um único agente emulsificante ou pode ser um surfactante não iônico, aniônico, catiônico ou anfotérico ou uma mistura de dois ou mais desses surfactantes; Os preferenciais para uso aqui são emulsificantes não iônicos ou aniônicos. Esses agentes tensoativos são descritos em "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, USA.

[0081] Exemplos de surfactantes iônicos úteis incluem caproato de sódio, caprilato de sódio, caprato de sódio, laurato de sódio, miristato de sódio, miristolato de sódio, palmitato de sódio, palmitoleato de sódio, oleato de sódio, ricinoleato de sódio, linoleato de sódio, linolenato de sódio, estearato de sódio, lauril de sódio sulfato (dodecil), tetradecil sulfato de sódio, lauril sarcosinato de sódio, dioctil sulfossuccinato de sódio, colato de sódio, taurocolato de sódio, glicocolato de sódio, desoxicolato de sódio, taurodesoxicolato de sódio, glicodoxicolato de

sódio, ursodesoxicolato de sódio, taxodeoxicolato de sódio, desodorizolato de sódio colilsarcosinato, N-metil taurocolato de sódio, fosfatídeos de gema de ovo, lecitina de soja hidrogenada, dimiristoil lecitina, lecitina, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, cardiolipina, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina, fosfatidil etanolamina, dietas fosfatidil etilamina, dietatidina Ids, polioxietileno-10 oleil éter fosfato, produtos de esterificação de álcoois graxos ou etoxilatos de álcool graxo, com ácido fosfórico ou anidrido, éter carboxilatos (por oxidação do grupo OH terminal de, etoxilatos de álcool graxo), monoglicéridos succinilados, estearil fumarato de sódio, estearoil propileno hidrogenossuccinato de glicol, ésteres mono/diacetilados de ácido tartárico de mono-e diglicerídeos, ésteres de ácido cítrico de mono-, diglicerídeos, ésteres de gliceril-lacto de ácidos graxos, acil-lactilatos, ésteres de ácidos graxos de ácidos graxos, estearoil-2-lactilato de sódio lacteato de estearoil, sais de alginato, alginato de propileno glicol, alquilsulfatos etoxilados, alquilbenzeno sulfonas, sulfonatos de α -olefina, isonionatos de acila, tauratos de acila, éteres de éteres de gliceril, sulfonossuccinato de éter de alquilgliceril, octilsulfossuccinato de sódio, undecilenametrametametilulfonato de sódio, bissulfonato de sódio, brometo de decil trimetil amônio, brometo de cetil trimetil amônio, cloreto de dodecil amônio, alquilbenzildimetila sais de mônio, sais de diisobutil fenoxietoxidimetil benzilamônio, sais de alquilpiridínio, betaínas (trialquilglicina), lauril betaína (N-lauril, N, N-dimetilglicina) e aminas etoxiladas (polioxietileno-15 amina de coco). Para simplificar, os contraíons típicos são fornecidos acima. Será apreciado por um versado na técnica, no entanto, que qualquer contraíon bioaceitável pode ser utilizado. Por exemplo, embora os ácidos graxos sejam mostrados como sais de sódio, também podem ser utilizados outros íons de cátion, como, por exemplo, cátions de metais alcalinos ou amônio. As formulações da invenção podem incluir um ou mais dos surfactantes iônicos acima.

[0082] Alguns álcoois de alto peso molecular incluem álcool cetearílico, álcool cetílico, álcool estearílico, cera emulsificante, monoestearato de gliceril e álcool oleílico. Outros exemplos são distearato de etileno glicol, tristearato de sorbitano, monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano (SPAN 60), monolaurato de dietileno glicol, monopalmitato de dietileno, monopalmitato de sorbitano, dioleato de sacarose, estearato de sacarose (CRODESTA F-160), CRODESTA F-160, éter de polioxietileno (2) estearil (BRIJ 72), éter de polioxietileno (21) éter estearil (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano (TWEEN 20, polissorbato 20), monopuritanato de polioxietileno (20) (TWEEN 40, polissorbato 40), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano (TWEEN 60, polissorbato 60), monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (TWEEN 80, polissorbato 80), outros derivados polioxialquileno não iônicos do ácido graxo parcial de cadeia longa anidrido ésteres e oleato de sódio. Em uma modalidade exemplar, o emulsificante é octildodecanol. Em uma modalidade exemplar, é usada goma xantana ou uma mistura de goma xantana. O colesterol e os derivados do colesterol também podem ser empregados em emulsões usadas externamente e promover emulsões sem massa.

[0083] Alguns agentes emulsificantes não-iônicos adequados são aqueles com balanças hidrófilos-lipófilos (HLB) de cerca de 3 a 6 para o sistema w/o e 8 a 18 para o sistema w/o, conforme determinado pelo método descrito por Paul L. Lindner em “ Emulsions and Emulsion “, editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, Nova York, NY, 1974, páginas 188-190. Mais preferenciais para uso neste documento são um ou mais surfactantes não iônicos que produzem um sistema com HLB de cerca de 8 a cerca de 18.

[0084] Exemplos de tais emulsificantes não iônicos incluem, mas não estão limitados a, “BRIJ 72”, o nome comercial de um éter de polioxietileno (2) estearílico com um HLB de 4,9; “BRIJ 721”, o nome

comercial para um éter estearílico de polioxietileno (21) com um HLB de 15,5, “Brij 30”, o nome comercial para éter lauril de polioxietileno com um HLB de 9,7; “Polawax”, o nome comercial da cera emulsificante com um HLB de 8,0; “Span 60”, o nome comercial do monoestearato de sorbitano com um HLB de 4,7; “Crodesta F-160”, o nome comercial para estearato de sacarose “com um HLB de 14,5. Todos esses materiais estão disponíveis na Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Américas, Inc.; Produtos químicos do espectro; e BASF. Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um agente emulsificante, cada agente emulsificante está presente em quantidades de cerca de 0,5 a cerca de 2,5% em peso, preferencialmente 0,5 a 2,0%, com maior preferência 1,0% ou 1,8%. Preferencialmente, o agente emulsificante compreende uma mistura de estearina 21 (a cerca de 1,8%) e estearina 2 (a cerca de 1,0%).

[0085] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender emolientes adequados. Emolientes são materiais utilizados para a prevenção ou alívio da secura, bem como para a proteção da pele, unhas, cabelos, garras ou cascos. Os emolientes úteis incluem, entre outros, óleos de hidrocarbonetos, ceras, silicone, álcool cetílico, miristato de isopropila, álcool estearílico, álcool oleílico, hidroxiestearato de octila, glicerina, outros álcoois graxos, incluindo álcoois graxos de cadeia curta ou média com um comprimento de carbono de até a 18, triglicerídeos de ácidos graxos de cadeia média ou curta, ésteres como ésteres de ácidos graxos, lecitinas e compostos polares relacionados, tais como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, lisosfosfatidilcolina, lisosfosfatidilamina e esfadilamina. Outros emolientes adequados incluem óleos triglicerídeos, como óleos vegetais, como gérmen de trigo, milho, girassol, karité, mamona, amêndoa doce, macadâmia, damasco, soja, semente de algodão, alfafa, papoula, semente de abóbora, gergelim, pepino, colza, abacate, avelã, uva semente, semente de groselha negra,

prímula, milho, cevada, quinoa, azeitona, centeio, cártamo, candlenut, soja, palma, maracujá ou óleo de rosa almiscarada; triglicerídeos de ácido caprílico/cáprico, como os vendidos sob os nomes comerciais MIGLYOL® (Condea Chemie, Alemanha) e CRODAMOL (Croda, Inc., Edison, NJ); álcoois graxos como álcool caprílico, álcool laurílico, álcool miristílico, álcool cetílico e álcool estearílico; e ésteres graxos, tais como acetato de oleila, benzoato de isotridecila, sebacato de diisooctila, miristato de isopropila, octanoato de cetila, palmitato de isopropila, estearato de butila, laurato de hexila, miristato de miristila, estirato de butila, laurato de hexila, miristato de miristila, estirato de butila, estirato de etila, acetato de etila, lanilato de etila, cetila isoestearato de isocetila, 12-hidroxiestearato de colesterila, éster de ácido graxo dipentaeritritola e malato de isostearila. Uma grande variedade de emolientes adequados é conhecida e pode ser usada aqui. Ver, por exemplo, Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2ª Edição, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), e Patente US 4.919.934, de Deckner *et al.*, Publicada em 24 de abril de 1990, os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade. Estes materiais estão disponíveis na Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

[0086] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um emoliente, cada emoliente está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 a 15%, preferencialmente 0,1 a cerca de 3,0, com maior preferência 0,5, 1,0 ou 2,5% em peso. Preferencialmente, o emoliente é uma mistura de álcool cetílico, miristato de isopropila e álcool estearílico na proporção de 1/5/2. O emoliente também pode ser uma mistura de álcool cetílico e álcool estearílico na proporção de 1/2.

[0087] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender antioxidantes adequados, substâncias conhecidas por inibir a oxidação. Antioxidantes adequados para uso de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, hidroxitolueno

butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sódio, ascorbato de cálcio, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-tri-hidroxi-butirofenona, 4-hidroximetil-2, 6-di-terc-butilfenol, ácido eritórbico, goma guaiac, galato de propila, ácido tiodipropiônico, tiodipropionato de dilaurila, hidroquinona terc-butila e tocoferóis, como vitamina E, e similares, incluindo sais e ésteres aceitáveis do ponto de vista farmacêutico desses compostos. Preferencialmente, o antioxidante é hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propil, ácido ascórbico, sais ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres dos mesmos, ou misturas dos mesmos. Com maior preferência, o antioxidante é o hidroxitolueno butilado. Estes materiais estão disponíveis na Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ). Os antioxidantes que podem ser incorporados nas formulações da invenção incluem antioxidantes naturais preparados a partir de extratos de plantas, tais como extratos de aloe vera; abacate; camomila; echinacea; ginko biloba; ginseng; chá verde; urze; jojoba; lavanda; capim-limão; alcaçuz; malva; aveia; hortelã-pimenta; Erva de São João; salgueiro; wintergreen; extrato de inhame selvagem de trigo; extratos marinhos; e suas misturas.

[0088] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um antioxidante, a quantidade total de antioxidante presente é de cerca de 0,001 a 0,5% em peso, preferencialmente 0,05 a cerca de 0,5% em peso, com maior preferência 0,1%.

[0089] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender conservantes adequados. Conservantes são compostos adicionados a uma formulação farmacêutica para atuar como um agente antimicrobiano. Entre os conservantes conhecidos na técnica como eficazes e aceitáveis em formulações parentéricas, estão cloreto de benzalcônio, benzetônio, clorexidina, fenol, m-cresol, álcool benzílico, metilparabeno, propilparabeno e outros parabenos, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido

benzoico e várias misturas dos mesmos. Veja, por exemplo, Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel). Preferencialmente, o conservante é selecionado a partir de metilparabeno, propilparabeno e as misturas dos mesmos. Estes materiais estão disponíveis na Inolex Chemical Co (Philadelphia, Pa.) Ou Spectrum Chemicals.

[0090] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um conservante, a quantidade total de conservante presente é de cerca de 0,01 a cerca de 0,5% em peso, preferencialmente de cerca de 0,1 a 0,5%, com maior preferência de cerca de 0,03 a cerca de 0,15. Preferencialmente, o conservante é uma mistura de metilparabeno e propilparabeno na proporção de 5/1. Quando o álcool é usado como conservante, a quantidade geralmente é de 15 a 20%.

[0091] As composições farmacêuticas tópicas podem também compreender agentes quelantes adequados para formar complexos com cátions de metal que não se cruzam uma bicamada lipídica. Exemplos de agentes quelantes adequados incluem ácido etileno diamina tetra-acético (EDTA), etileno glicol-bis (éter beta-aminoetilético) -N, N, N', N'-tetra-acético (EGTA) e 8-Amino-2 - [(2 ácido -amino-5-metilfenoxi) metil] -6-metoxiquinolina-N, N, N', N'-tetra-acético, sal de tetrapotássio (QUIN-2). Preferencialmente, os agentes quelantes são EDTA e ácido cítrico. Um agente quelante pode compreender sais dos anteriores, como edetato dissódico, por exemplo. Estes materiais estão disponíveis na Spectrum Chemicals.

[0092] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um agente quelante, a quantidade total de agente quelante presente é de cerca de 0,005% a 2,0% em peso, preferencialmente de cerca de 0,05% a cerca de 0,5% em peso, com maior preferência cerca de 0,1% em peso.

[0093] As composições farmacêuticas tópicas também podem

compreender agentes neutralizadores adequados utilizados para ajustar o pH da formulação dentro de uma faixa aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos de agentes neutralizantes incluem, mas não estão limitados a, trolamina, trometamina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, carbonato de sódio, ácido cítrico, ácido acético e ácidos ou bases correspondentes. Esses materiais estão disponíveis na Spectrum Chemicals (Gardena, Califórnia).

[0094] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um agente neutralizante, a quantidade total de agente neutralizante presente é de cerca de 0,1% em peso a cerca de 10% em peso, preferencialmente 0,1% em peso a cerca de 5,0% em peso, e com maior preferência cerca de 1,0% em peso. O agente neutralizante é geralmente adicionado em qualquer quantidade necessária para levar a formulação ao pH desejado. Em uma modalidade, o pH é de cerca de 6,0 a cerca de 8,0. Em uma modalidade, o pH é de cerca de 3,0 a cerca de 4,0.

[0095] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender agentes espessantes ou aumentadores de viscosidade adequados. Esses componentes são compostos difusíveis capazes de aumentar a viscosidade de uma solução contendo polímero através da interação do agente com o polímero. Por exemplo, CARBOPOL ULTREZ 10, polimetilmetacrilato (PMMA) e sílica pirogenada podem ser usados como um agente de aumento da viscosidade. Estes materiais estão disponíveis na Noveon Chemicals, Cleveland, Ohio. Outros exemplos de espessantes incluem monoglicerídeos e álcoois graxos, ésteres de ácidos graxos de álcoois com cerca de 3 a cerca de 16 átomos de carbono. Exemplos de monoglicerídeos adequados são o monoestearato de glicerila e o monopalmitato de glicerila. Exemplos de álcoois graxos são álcool cetílico e álcool estearílico. Exemplos de ésteres adequados são estearato de miristila e estearato de cetila. O monoglicerídeo também funciona como um emulsificante auxiliar. Outros emolientes ou

material oleaginoso que podem ser utilizados incluem petrolato, monooleato de glicerila, álcool miristílico e palmitato de isopropila. Em uma modalidade, o espessante é usado em combinação com um agente emulsificante.

[0096] Quando as formulações tópicas da presente invenção contêm pelo menos um agente de aumento de viscosidade, a quantidade total de agente de aumento de viscosidade presente é de cerca de 0,25% a cerca de 5,0% em peso, de preferência de cerca de 0,25% a cerca de 1,0% em peso, e com maior preferência de cerca de 0,4% a cerca de 0,6% em peso.

[0097] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender um agente desintegrante, incluindo amido, por exemplo, amido natural como amido de milho ou amido de batata, amido pré-gelatinizado como National 1551 ou Amijele® ou glicolato de amido sódico como Promogel® ou Explotab®; uma celulose como um produto de madeira, celulose microcristalina, por exemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® e Solka-Floc®, metilcelulose, croscarmelose ou uma celulose reticulada, como carboximetilcelulose de sódio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulose reticulada ou croscarmelose reticulada; um amido reticulado tal como amido glicolato de sódio; um polímero reticulado, tal como povidona; uma polivinilpirrolidona reticulada; alginato como ácido algínico ou um sal de ácido algínico como alginato de sódio; uma argila como Veegum® HV (silicato de alumínio e magnésio); uma goma como ágar, guar, alfarroba, Karaya, pectina ou tragacanto; glicolato de amido de sódio; bentonita; uma esponja natural; um surfactante; uma resina tal como uma resina de permuta catiônica; polpa cítrica; laurilsulfato de sódio; lauril sulfato de sódio em amido combinado; e similar.

[0098] As composições farmacêuticas tópicas também podem

compreender intensificadores de penetração nas unhas adequados. Exemplos de intensificadores de penetração das unhas incluem compostos de mercaptano, sulfitos e bissulfitos, agentes queratolíticos e surfactantes. Os intensificadores de penetração das unhas adequados para uso na invenção são descritos em maior detalhe em Malhotra *et al.*, J. Pharm. Sci., 91:2, 312-

[0099] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender um agente anti-branqueamento antiespumante que aumenta a elegância do creme ou loção e inibe a formação de uma aparência com sabão branco ao esfregar o creme ou loção na pele. Um exemplo de tal material inclui fluido de silicone. Outros agentes antiespumantes incluem simeticona, poliglicol e sesquioleato de sorbitano.

[0100] As composições farmacêuticas tópicas também podem compreender um agente pós-formação de espuma. “Pós-formação de espuma” refere-se a um gel que permanece um gel à medida que é expelido de um recipiente, mas que espuma depois que se espalha pela pele. Os agentes pós-formação de espuma incluem hidrocarbonetos alifáticos saturados com 4-6 átomos de carbono, como butano, pentano e hexano (em particular é opentano e isobuteno). Outros agentes pós-formação de espuma adequados incluem hidrocarbonetos parcialmente ou totalmente halogenados, tais como triclorofluoretano. Além disso, podem ser usadas misturas de propulsores de hidrocarbonetos alifáticos e halogenados ou agentes pós-formação de espuma. Os agentes pós-formação de espuma geralmente adequados são aquelas substâncias com baixa solubilidade em água, por exemplo, menos de cerca de 20 cc de gás em 100 gramas de água em uma atmosfera e 20°C.

[0101] As composições farmacêuticas tópicas podem também compreender um ou mais solventes adequados. A capacidade de

qualquer substância sólida (soluto) se dissolver em qualquer substância líquida (solvente) depende das propriedades físicas do soluto e do solvente. Quando solutos e solventes têm propriedades físicas semelhantes, a solubilidade do soluto no solvente será a maior. Isso dá origem ao entendimento tradicional de que “o igual se dissolve”. Os solventes podem ser caracterizados em um extremo como óleos lipofílicos não polares, enquanto no outro extremo como solventes hidrofílicos polares. Os solventes oleosos dissolvem outras substâncias não polares por interações de Van der Waals, enquanto a água e outros solventes hidrofílicos dissolvem substâncias polares por interações de ligação iônica, dipolo ou hidrogênio. Todos os solventes podem ser listados ao longo de um contínuo, do menos polar, isto é, hidrocarbonetos, como decano, até o solvente mais polar, sendo a água. Um soluto terá sua maior solubilidade em solventes com polaridade equivalente. Assim, para fármacos com solubilidade mínima em água, solventes menos polares fornecerão melhor solubilidade com o solvente tendo polaridade quase equivalente ao soluto, proporcionando solubilidade máxima. A maioria dos fármacos possui polaridade intermediária e, portanto, apresenta solubilidade máxima em solventes como propileno glicol ou etanol, que são significativamente menos polares que a água. Se o fármaco tiver maior solubilidade em propileno glicol (por exemplo, 8% (p/p)) do que em água (por exemplo, 0,1% (p/p)), a adição de água ao propileno glicol deve diminuir a quantidade máxima de solubilidade do fármaco para a mistura de solventes em comparação com o propileno glicol puro. A adição de um solvente pobre a um solvente excelente diminuirá a máxima solubilidade da mistura em comparação com a máxima solubilidade do excelente solvente.

[0102] Quando os compostos são incorporados em formulações tópicas a concentração de ingrediente ativo na formulação pode ser limitada pela solubilidade do ingrediente ativo no solvente escolhido e/ou veículo. Os fármacos não lipofílicos exibem tipicamente uma

solubilidade muito baixa em solventes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, a solubilidade de alguns compostos da invenção em água é inferior a 0,00025% em peso/peso. A solubilidade dos mesmos compostos na invenção pode ser inferior a cerca de 2% em peso/peso em propileno glicol ou miristato de isopropila.

[0103] Exemplos de excipientes solubilizantes incluem ácidos polietoxilados graxos, diésteres de ácidos PEG-graxos, misturas de mono-ésteres de ácido e di-éster de PEG-graxos, ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos de glicerol, produtos de transesterificação de álcool-óleo, ácidos graxos poliglicerizado, propileno glicol ésteres de ácidos graxos, misturas de ésteres de propileno glicol-ésteres de glicerol, mono- e diglicerídeos, esteróis e derivados de esterol, polietilenoglicol-sorbitano ésteres de ácidos graxos, éteres de alquil-polietilenoglicol, ésteres de açúcar, alquil-fenóis de polietilenoglicol, ésteres de açúcar, alquil-fenóis de polietilenoglicol, copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno, sorbitano ésteres de ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos com baixo teor de álcool, surfactantes iônicos, ésteres de tocoferol e ésteres de esteróis. Em uma modalidade da presente invenção, o etilhexil hidroxistearato é o solvente usado para dissolver os compostos aqui descritos. Em uma modalidade da presente invenção, éter dietilenoglicol monoetílico (DGME) é o solvente utilizado para dissolver os compostos aqui descritos. Em uma modalidade da presente invenção, éter dietilenoglicol-monoetílico (DGME) é o solvente utilizado para dissolver um composto da invenção. Os compostos da invenção úteis na presente formulação possuem uma solubilidade de cerca de 10% em peso/peso a cerca de 25% em peso/peso em DGME. Em outra modalidade, um sistema de cossolvente de água DGME é usado para dissolver os compostos aqui descritos. Em outra modalidade, um sistema de cossolvente de água DGME é usado para dissolver um composto da invenção. A capacidade solvente do DGME diminui quando a água é adicionada; no entanto, o sistema de

cossolvente DGME/água pode ser projetado para manter a concentração desejada de cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso/peso de ingrediente ativo. Preferencialmente, o ingrediente ativo está presente de cerca de 0,5% a cerca de 3% em peso/peso, e com maior preferência a cerca de 1% em peso/peso, nas formulações tópicas aplicadas. Como o DGME é menos volátil que a água, à medida que a formulação tópica evapora após a aplicação, o agente ativo se torna mais solúvel na formulação em creme. Esta solubilidade aumentada reduz a probabilidade de biodisponibilidade reduzida causada pelo fármaco que precipita na superfície da pele, unha, cabelo, garra ou casco.

[0104] Em uma modalidade, o veículo é lipofílico. Os materiais lipofílicos incluem material oleaginoso, como petrolato, óleo mineral espessado ou gelificado com polietileno, ceras de parafina de alto peso molecular, mono e diglicerídeos de ácidos graxos gelificados com ácidos graxos de alto peso molecular ou complexo de poliamida de hidroxistearato, isostearato de propileno glicol ou álcool isostearílico ácidos graxos de alto peso molecular e suas misturas.

[0105] As técnicas de formulação farmacêutica padrão podem ser usadas para fazer as composições farmacêuticas aqui descritas, tais como os descritos em *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^o Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005) de Remington, aqui incorporada por referência na sua totalidade. Por conseguinte, algumas modalidades incluem composições farmacêuticas compreendendo: (a) uma quantidade segura e terapeuticamente eficaz de Plinabulina ou os sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma; e (b) um veículo, diluente, excipiente ou combinação farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

[0106] Além de uma via tópica de administração, algumas modalidades incluem administração por meio de qualquer um dos outros modos de administração aceitos para agentes que servem utilidades semelhantes, incluindo, mas não se limitando a, por via oral,

sublingual, bucal, subcutânea, intravenosa, intranasal, por via intradérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, retal ou intraocular.

[0107] O termo “veículo farmacologicamente aceitável” ou “excipiente farmacologicamente aceitável” inclui todo e qualquer solvente, meio de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e retardadores de absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é bem conhecida na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio ou agente convencional é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas é contemplado. Além disso, vários adjuvantes, como os que são comumente usados na técnica, podem ser incluídos. Considerações para a inclusão de vários componentes em composições farmacêuticas são descritas, por exemplo, em Gilman *et al.* (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8^a Ed., Pergamon Press, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

[0108] Alguns exemplos de substâncias que podem servir como portadores ou componentes farmacologicamente aceitáveis são açúcares, tais como lactose, glucose e sacarose; amidos, tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e metil celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; lubrificantes sólidos, tais como ácido esteárico e estearato de magnésio; Sulfato de Cálcio; óleos vegetais, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de theobroma; polióis como propileno glicol, glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ácido algínico; emulsificantes, como os TWEENS; agentes umectantes, como lauril sulfato de sódio; agentes corantes; agentes aromatizantes; agentes de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; e soluções tampão de fosfato.

[0109] As composições aqui descritas são preferencialmente fornecidas na forma de dosagem unitária. Como aqui utilizado, uma “forma de dosagem unitária” é uma composição que contém uma quantidade de um composto ou composição que é adequada para administração a um animal, preferencialmente um sujeito mamífero, em uma dose única, de acordo com as boas práticas médicas. A preparação de uma forma de dosagem única ou unitária, no entanto, não implica que a forma de dosagem seja administrada uma vez por dia ou uma vez por curso de terapia. Tais formas de dosagem são contempladas para serem administradas uma vez, duas vezes, três ou mais por dia e podem ser administradas como infusão durante um período de tempo (por exemplo, de cerca de 30 minutos a cerca de 2-6 horas) ou administradas como uma infusão contínua, e pode ser administrado mais de uma vez durante um curso de terapia, embora uma única administração não seja especificamente excluída. O versado na técnica reconhecerá que a formulação não contempla especificamente todo o curso da terapia e essas decisões são deixadas para os versados na técnica do tratamento, em vez de serem formuladas.

[0110] Algumas modalidades incluem composições em qualquer uma de uma variedade de formas adequadas para uma variedade de rotas para administração diferentes da tópica, por exemplo, para oral, sublingual, bucal, nasal, retal, intradérmica, ocular, intracerebral, intracraniana, intratecal, vias de administração intra-arterial, intravenosa, intramuscular ou outras vias parentais. O versado na técnica apreciará que as composições orais e nasais incluem composições que são administradas por inalação e feitas utilizando metodologias disponíveis. Dependendo da via de administração particular desejada, pode ser utilizada uma variedade de veículos farmacologicamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Os veículos farmacologicamente aceitáveis incluem, por exemplo, cargas sólidas ou líquidas, diluentes, hidrotropias, agentes tensoativos e substâncias

encapsulantes. Materiais farmacologicamente ativos opcionais podem ser incluídos, os quais não interferem substancialmente com a atividade do composto ou composição. A quantidade de veículo utilizado em conjunto com o composto ou composição é suficiente para fornecer uma quantidade prática de material para administração por dose unitária do composto. Técnicas e composições para tornar as formas de dosagem úteis nos métodos aqui descritos são descritas nas seguintes referências, todas incorporadas por referência aqui: Modern Pharmaceutics, 4º Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); e Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8º Edição (2004).

[0111] Diversas formas de dosagem oral podem ser utilizadas, incluindo formas sólidas tais como comprimidos, cápsulas (por exemplo, cápsula de gel líquido e cápsula de gel sólido), grânulos e pós a granel. Os comprimidos podem ser comprimidos, triturados, com revestimento entérico, com açúcar, com película ou com compressão múltipla, contendo aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, corantes, agentes aromatizantes, agentes indutores de fluxo e agentes de fusão adequados. As formas de dosagem oral líquida incluem soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescentes e preparações efervescentes reconstituídas a partir de grânulos efervescentes, contendo solventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, diluentes, adoçantes, agentes de fusão, corantes e aromatizantes.

[0112] Os veículos farmacologicamente aceitáveis adequados para a preparação de formas de dosagem unitária para administração peroral é bem conhecidos na técnica. Os comprimidos compreendem tipicamente adjuvantes convencionais farmacologicamente compatíveis como diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, manitol, lactose e celulose; aglutinantes como amido, gelatina e

sacarose; desintegrantes como amido, ácido algínico e croscarmelose; lubrificantes como estearato de magnésio, ácido esteárico e talco. Os agentes deslizantes, como o dióxido de silício, podem ser usados para melhorar as características de fluxo da mistura em pó. Agentes de coloração, como os corantes FD&C, podem ser adicionados para a aparência. Adoçantes e agentes aromatizantes, como aspartame, sacarina, mentol, hortelã-pimenta, sacarose e aromas de frutas, são adjuvantes úteis para comprimidos mastigáveis. As cápsulas compreendem tipicamente um ou mais diluentes sólidos divulgados acima. A seleção dos componentes do veículo depende de considerações secundárias, como sabor, custo e estabilidade da prateleira, que não são críticas e podem ser prontamente feitas por um versado na técnica.

[0113] As composições perorais também incluem soluções líquidas, emulsões, suspensões, e outros semelhantes. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados para a preparação de tais composições são bem conhecidos na técnica. Os componentes típicos dos veículos para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem etanol, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol, sacarose líquida, sorbitol e água. Para uma suspensão, os agentes de suspensão típicos incluem metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, AVICEL RC-591, tragacanto e alginato de sódio; agentes umectantes típicos incluem lecitina e polissorbato 80; e conservantes típicos incluem metilparabeno e benzoato de sódio. As composições líquidas orais também podem conter um ou mais componentes, como adoçantes, agentes aromatizantes e corantes divulgados acima.

[0114] Tais composições também podem ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com revestimentos dependentes de pH ou tempo, de modo que a composição em questão seja liberada no trato gastrointestinal nas proximidades da aplicação tópica desejada ou em vários momentos para estender a ação desejada. Tais formas de dosagem incluem tipicamente, mas não estão limitadas a, um ou mais

de ftalato de acetato de celulose, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, revestimentos Eudragit, ceras e goma-laca.

[0115] As composições aqui descritas podem incluir opcionalmente outros ativos de fármacos.

[0116] Outras composições úteis para alcançar a aplicação sistêmica dos compostos em questão incluem formas de dosagem sublingual, bucal e nasal. Tais composições compreendem tipicamente uma ou mais substâncias de enchimento solúveis, tais como sacarose, sorbitol e manitol; e aglutinantes tais como acácia, celulose microcristalina, carboximetil celulose e hidroxipropil metil celulose. Os agentes deslizantes, lubrificantes, adoçantes, corantes, antioxidantes e aromatizantes divulgados acima também podem ser incluídos.

[0117] Uma composição líquida, que é formulada para uso oftálmico, é formulada de modo que possa ser administrada ao olho. O conforto pode ser maximizado o máximo possível, embora, algumas vezes, considerações sobre a formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam exigir menos do que o conforto ideal. No caso de o conforto não poder ser maximizado, o líquido pode ser formulado de modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico tópico. Além disso, um líquido oftalmicamente aceitável pode ser embalado para uso único ou conter um conservante para evitar a contaminação por vários usos.

[0118] Para aplicação oftálmica, soluções ou fármacos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como veículo principal. As soluções oftálmicas podem preferencialmente ser mantidas a um pH confortável com um sistema tampão apropriado. As formulações também podem conter conservantes, estabilizadores e surfactantes convencionais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

[0119] Os conservantes que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas aqui divulgadas incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, PHMB, clorobutanol, timerosal, fenilmercúrico, acetato e nitrato fenilmercúrico. Um surfactante útil é, por exemplo, o Tween 80. Da mesma forma, vários veículos úteis podem ser utilizados nas preparações oftálmicas aqui divulgadas. Estes veículos incluem, mas não estão limitados a, álcool polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, poloxâmeros, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose e água purificada.

[0120] Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Eles incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

[0121] Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados, desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Para muitas composições, o pH estará entre 4 e 9. Por conseguinte, os tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH dessas formulações, conforme necessário.

[0122] Os antioxidantes oftalmicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

[0123] Os outros componentes do excipiente, que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são os agentes quelantes. Um agente quelante útil é o edetato dissódico (EDTA), embora outros agentes quelantes também possam ser utilizados no local ou em conjunto com ele.

[0124] Para a administração intravenosa, as composições aqui

descritas podem ser dissolvidas ou dispersas num diluente farmacologicamente aceitável, tal como uma solução salina ou solução de dextrose. Excipientes adequados podem ser incluídos para atingir o pH desejado, incluindo mas não limitado a NaOH, carbonato de sódio, acetato de sódio, HCl e ácido cítrico. Em várias modalidades, o pH da composição final varia de 2 a 8, ou preferencialmente de 4 a 7. Os excipientes antioxidantes podem incluir bissulfito de sódio, bissulfito de acetona e sódio, formaldeído de sódio, sulfoxilato, tiourea e EDTA. Outros exemplos não limitativos de excipientes adequados encontrados na composição intravenosa final podem incluir fosfatos de sódio ou potássio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina e carboidratos, como dextrose, manitol e dextrano. Excipientes aceitáveis adicionais são descritos em Powell, *et al.*, Compêndio de excipientes para formulações parentéricas, PDA J Pharm Sci e Tech 1998, 52 238-311 e Nema *et al.*, Excipientes e seu papel em produtos injetáveis aprovados: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332, ambos incorporados aqui por referência em sua totalidade. Os agentes antimicrobianos também podem ser incluídos para obter uma solução bacteriostática ou fungistática, incluindo, entre outros, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, fenol, cresol e clorobutanol.

[0125] As composições para administração intravenosa pode ser fornecida para cuidadores sob a forma de um mais sólidos que são reconstituídas com um diluente adequado, tal como água estéril, solução salina ou de dextrose em água pouco antes da administração. Em outras modalidades, as composições são fornecidas em solução pronta para administrar parenteralmente. Ainda em outras modalidades, as composições são fornecidas em uma solução que é ainda mais diluída antes da administração. Nas modalidades que incluem a administração de uma combinação de um composto aqui descrito e de outro agente, a combinação pode ser fornecida aos

cuidadores como uma mistura, ou os cuidadores podem misturar os dois agentes antes da administração, ou os dois agentes podem ser administrados separadamente.

[0126] O período de administração pode ser um ciclo de tratamento de várias semanas, desde que a inflamação permaneça sob controle e o regime seja clinicamente tolerado. Em algumas modalidades, uma dosagem única de plinabulina ou outro agente terapêutico pode ser administrada uma vez por semana, e de preferência uma vez em cada dia 1 e dia 8 de um ciclo de tratamento de três semanas (21 dias). Em algumas modalidades, uma dose única de plinabulina ou outro agente terapêutico pode ser administrada uma vez por semana durante duas semanas, três semanas, quatro semanas, cinco semanas, seis semanas, sete semanas ou oito semanas, preferencialmente no primeiro dia de cada semana. Em algumas modalidades, uma dose única de plinabulina ou outro agente terapêutico pode ser administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, três vezes por semana, quatro vezes por semana, cinco vezes por semana, seis vezes por semana ou diariamente durante uma semana, duas semanas, três semanas, quatro semanas ou cinco semanas de tratamento. A administração pode ocorrer no mesmo dia ou em cada dia da semana no ciclo de tratamento.

[0127] Em algumas modalidades, o esquema de administração da plinabulina pode ser o mesmo do inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, o esquema de administração da plinabulina pode ser diferente daquele do inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, a plinabulina e o inibidor do ponto de verificação (por exemplo, nivolumab) são administrados a cada duas semanas (por exemplo, nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias). Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação (por exemplo, nivolumab) é administrado no dia 1 e 15 de um ciclo de 28 dias e a plinabulina é administrada nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28

dias. Em algumas modalidades, a plinabulina e o inibidor do ponto de verificação (por exemplo, pembrolizumab) são administrados a cada três semanas (por exemplo, dias 1 e 22 em um ciclo de 42 dias). Em algumas modalidades, quando a plinabulina é usada em combinação com o primeiro e o segundo inibidores do ponto de verificação, a plinabulina é administrada seguindo o mesmo cronograma e no mesmo dia da administração do primeiro inibidor do ponto de verificação, enquanto o primeiro inibidor do ponto de verificação (por exemplo, nivolumab na 1 mg/kg) e plinabulina são coadministrados uma vez a cada 3 semanas por 4 doses, seguidos pela administração de um segundo inibidor de ponto de verificação (por exemplo, ipilimumab) no mesmo dia, depois o primeiro inibidor de ponto de verificação (por exemplo, nivolumab a 240 mg por) e plinabulina são coadministrados a cada duas semanas por duas doses sem o segundo inibidor do ponto de verificação. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada antes do primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada logo após (por exemplo, cerca de 30 minutos, 1 hora, 2 horas ou 4 horas) da administração do primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico. Em algumas modalidades, a plinabulina é administrada simultaneamente com o primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico. **[0130]** O ciclo de tratamento pode ser repetido desde que o regime seja clinicamente tolerado. Em algumas modalidades, o ciclo de tratamento é repetido por n vezes, em que n é um número inteiro na faixa de 2 a 30. Em algumas modalidades, n é 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10. Em algumas modalidades, um novo ciclo de tratamento pode ocorrer imediatamente após a conclusão do ciclo de tratamento anterior. Em algumas modalidades, um novo ciclo de tratamento pode ocorrer um período de tempo após a conclusão do ciclo de tratamento anterior.

Exemplos

Exemplo 1

[0128] A plinabulina foi testada usando ensaios de fosfodiesterase, incluindo ensaios de PDE3, PDE4 e PDE5. A fonte para os ensaios PDE3 e PDE5 eram plaquetas humanas e, para o ensaio PDE4, eram células U937 humanas. O substrato para todos os três ensaios foi de 1,01 μM [^3H] cAMP + cAMP. Nos três ensaios, o tempo de pré-incubação foi de 15 minutos, o tempo de incubação foi de 20 minutos e a temperatura de pré-incubação e incubação foi de 25 °C. O método de quantificação envolve a quantificação de [^3H] adenosina, e os critérios significativos foi definida para \pm 50% de estimulação ou inibição máx. Os resultados do teste foram mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Rastreamento de bioensaio com fosfodiesterase

	n	Concentração de plinabulina	% de inibição
PDE3	2	10 μM	7
PDE4	2	10 μM	77
PDE5	2	10 μM	25

[0129] Como mostrado na Tabela 1, a plinabulina mostrou melhor atividade de inibição contra PDE4 do que outros PDE3 e PDE5.

Exemplo 2

[0130] Os pacientes receberam docetaxel mais plinabulina (DN) ou docetaxel sozinho (75 mg/m²) (D) tratamento. Duas coortes de dosagem foram investigadas:

1) 30 mg/m² coorte de dosagem: os pacientes foram randomizados (1: 1) para receber docetaxel mais plinabulina a 30 mg/m² (DN 30 mg/m² braço) ou docetaxel sozinho (braço D);

2) 20 mg/m² coorte de dosagem: os pacientes foram randomizados (2: 1) para receber docetaxel mais plinabulina a 20 mg/m² (DN 20 mg/m² braço) ou docetaxel (braço D) sozinho.

Regime de dosagem

[0131] Os pacientes receberam terapia no dia 1 e dia 8 em ciclos de 3 semanas. A terapia no dia 1 consistiu em 75 mg/m² de docetaxel administrado por infusão intravenosa (IV) durante 1 hora, seguido 2 horas depois (a partir do momento em que a infusão de docetaxel começou) por placebo (braço D) ou 30 mg/m² ou 20 mg/m² de plinabulina (Arm DN) administrada por infusão intravenosa (IV) durante 30 minutos. Dexametasona oral (16 mg) foi administrada no dia anterior, no dia e no dia seguinte à infusão de docetaxel (dia 1). Terapia no dia 8 consistiu-se de placebo (braço D) ou 30 mg/m² ou 20 mg/m² plinabulina (Braço DN) administrado através de infusão intravenosa (IV) ao longo de 30 minutos.

[0132] Em pacientes com eventos adversos emergentes do tratamento Grau > 2 relacionados ao fármaco (exceto alopecia, anorexia e fadiga) de acordo com o tratamento CTCAE (v3.0), pode ser adiada até que o evento adverso se recupere para < Grau 1. Os testes laboratoriais de segurança atenderam aos seguintes critérios antes do tratamento com docetaxel no início de cada ciclo subsequente: AST ≤ 2,5 x ULN, ALT ≤ 2,5 x ULN (≤ 1,5 x ULN se a fosfatase alcalina for > = 2,5 x ULN); bilirrubina ≤ LSN; hemoglobina > = 9 g/dL, contagem absoluta de neutrófilos > = 1,5 x 10⁹/L e plaquetas > = 100 x 10⁹ /EU. Reduções de dose foram implementadas para pacientes que apresentam toxicidades graves recorrentes ou específicas.

[0133] A dose inicial de plinabulina foi de 30 mg/m² ou 20 mg/m². Os ajustes de dose dependiam dos eventos adversos observados. O volume de administração variou com base na dose atribuída e na área de superfície corporal do paciente. A formulação

clínica foi fornecida como uma solução concentrada em 40% de Solutol® HS-15/60% de propileno glicol em frascos âmbar contendo 80 mg de fármaco em 20 mL (4 mg/mL) e armazenados à temperatura ambiente. Cada frasco foi designado para uso único. O volume correto do fármaco (a uma concentração de 4 mg/mL no frasco) foi diluído em dextrose a 5% em água (D5W) a uma diluição de 1:20 e administrado IV por via periférica ou central. O tempo de infusão pode ser aumentado conforme clinicamente indicado, sob a direção do Patrocinador. Plinabulina e placebo devem ser administrados dentro de 6 horas após a diluição.

[0134] A dose inicial de docetaxel foi de 75 mg/m². Os ajustes de dose dependiam dos eventos adversos observados. A administração foi realizada com uma infusão intravenosa de 1 hora por protocolo institucional na dose prescrita por este protocolo de ensaio clínico. Dexametasona oral (16 mg) foi administrada no dia anterior, no dia e no dia seguinte à infusão de docetaxel (dia 1). Um regime semelhante de pré-medicação com corticosteroides foi usado de acordo com as práticas institucionais locais. A dose de dexametasona ou outro corticosteroide foi adequadamente reduzida nos pacientes que já utilizavam corticosteroides.

[0135] Avaliações da linha de base: (dentro de 14 dias do início do tratamento, ou seja, dias 14 a 1) Exame físico, sinais vitais, status de desempenho do ECOG, uso concomitante de fármacos, testes laboratoriais de segurança.

[0136] Fase de tratamento: As avaliações de segurança (incluindo um exame físico completo) foram realizadas antes da infusão do fármaco em estudo. As avaliações de segurança (incluindo exame físico completo) foram realizadas antes de cada ciclo subsequente (2+). Além disso, foram avaliados os seguintes: CBC com diferencial/plaquetas e química clínica foram realizados até 72 horas

antes do dia 1 de cada ciclo; uma avaliação adicional ocorreu no ciclo 1/dia 15; Os sinais vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura) foram obtidos nos dias da infusão imediatamente antes e após cada infusão do fármaco em estudo e aos 30 e 60 minutos após a última infusão no primeiro ciclo. Durante os ciclos subsequentes, os órgãos vitais foram coletados antes e após cada infusão durante o exame físico.

[0137] A avaliação da resposta ao tratamento ocorreu durante o período de descanso do segundo ciclo (e aproximadamente a cada 2 ciclos posteriormente).

[0138] O tratamento continuou até que houvesse evidência de doença progressiva, eventos adversos inaceitáveis relacionados ao tratamento e, em seguida, o estudo foi encerrado ou o paciente foi retirado do estudo (devido à retirada do consentimento ou ao julgamento do Investigador).

[0139] AVALIAÇÕES DE SEGURANÇA: Eventos adversos declarados espontaneamente pelos pacientes ou observados durante o exame físico, sinais vitais, status de desempenho do ECOG e exames laboratoriais. Os resultados dos eventos adversos emergentes do tratamento (TAEE) relacionados à dexametasona são mostrados na Tabela 2. A Figura 1 ilustra a porcentagem de pacientes que mostram efeitos relacionados aos esteroides com a administração de plinabulina.

Tabela 2. Distribuição de quaisquer eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento com dexametasona

	30 mg/m ² de coorte		20 mg/m ² de coorte	
	Braço DN (N=50)	Braço D (N=55)	Braço DN (N=40)	Braço D (N=18)
Número de pacientes (%)	25 (50%)	17 (30,9%)	15 (37,5%)	5 (27,8%)
D = docetaxel, DN = docetaxel = plinabulina; TAEE = evento adverso emergente do tratamento				

[0140] A Figura 1 mostrou que a plinabulina causou um aumento dependente da dose nos eventos adversos relacionados aos esteroides (dexametasona). Os eventos adversos relacionados aos esteroides para pacientes que recebem 30 mg/m² de plinabulina foram estatisticamente mais significativos (p = 0,026) do que os pacientes que não receberam plinabulina. Os resultados sugeriram que o efeito inibidor da plinabulina da PDE4 pode ser traduzido em efeito farmacológico relevante da PDE4.

Exemplo 3

[0141] Os efeitos da plinabulina nos AEs relacionados à imunidade com a combinação de Nivolumab/Plinabulina foram estudados. Nos dois estudos de fase 1 em pacientes com CPCNP, um total de 10 pacientes foram inscritos até o momento e receberam nivolumab (240 mg ou 3 mg/kg) em combinação com plinabulina 13,5 mg/m² (n = 3) ou 20 mg/m² (n = 5) ou 30 mg/m² (n = 2). Dois pacientes desenvolveram AEs de IR de grau 1 ou 2, sem a necessidade de tratamento com esteroides. Não foram observados AE de IV de grau 3/4. Os resultados do estudo mostraram que a plinabulina é um

potente inibidor da PDE4 e exerceu clinicamente efeitos semelhantes a esteroides. Portanto, Plinabulina é, portanto, uma alternativa viável aos esteroides. Dados clínicos preliminares sugeriram que a adição de plinabulina à terapia com inibidores do ponto de verificação pode prevenir AEs de IR.

[0142] Em um estudo de fase 1, os pacientes foram selecionados somente após atenderem pelo menos aos seguintes critérios de inclusão: 1) Sujeitos com NSCLC metastático confirmado histologicamente ou citologicamente cuja doença progrediu durante/após o tratamento com pelo menos um regime de quimioterapia contendo platina. 2) Pelo menos 1 terapia sistêmica prévia para doença metastática. A quimioterapia adjuvante ou quimiorradiação concomitante para doença em estágio inicial não conta como terapia prévia, a menos que os pacientes progridam dentro de 6 meses após a conclusão da quimioterapia. 3) A quimioterapia prévia deve ter sido concluída pelo menos 4 semanas ou pelo menos 5 meias-vidas (o que for maior) antes da administração do fármaco em estudo, e todos os eventos adversos retornaram à linha de base ou estabilizados. 4) A radioterapia definitiva prévia deve ter sido concluída pelo menos 4 semanas antes da administração do fármaco em estudo. A radioterapia paliativa prévia deve ser concluída pelo menos 2 semanas antes da administração do fármaco em estudo. Radioterapia do cérebro inteiro (WBRT), radiocirurgia estereotática (SRS) e radiação focal nos locais de dor ou obstrução brônquica serão consideradas paliativas. Nenhum radiofármaco (estrôncio, samário) dentro de 8 semanas antes da administração do fármaco em estudo. 5) A cirurgia principal prévia deve ser concluída pelo menos 4 semanas antes da administração do fármaco em estudo. A cirurgia menor prévia deve ser concluída pelo menos 1 semana antes da administração do fármaco em estudo e os sujeitos devem ser recuperados. As biópsias percutâneas devem ser concluídas pelo menos 10 dias antes da administração do fármaco em

estudo. Neste estudo, o nivolumab (240 mg) foi administrado aos pacientes através de *iv* nos dias 1 e 15 até a progressão da doença; e Plinabulina foi administrado aos pacientes através de *iv* em três doses diferentes (13,5 mg/m², 20 mg/m², 30 mg/m²) e será administrado a 40 mg/m² para diferentes grupos nos dias 1, 8 e 15 até a progressão da doença. Os cursos se repetem a cada 28 dias na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

[0143] No outro estudo da fase 1, os pacientes foram selecionados somente após atenderem pelo menos aos seguintes critérios de inclusão: 1) Os sujeitos devem ter câncer de pulmão de células pequenas não-pequenas (NSCLC), histologicamente ou citologicamente documentado, estágio IIIB ou estágio IV, recorrente ou metastático; 2) Os sujeitos devem ter recebido tratamento prévio com duplete de platina (são permitidas até 2 linhas de terapia sistêmica prévia para doença metastática; quimioterapia adjuvante ou quimiorradiação concomitante para doença em estágio inicial não contam como terapia anterior, a menos que o indivíduo progrida dentro de 6 meses após a conclusão do tratamento). Pacientes com mutações ativadoras conhecidas no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação conhecida no linfoma quinase anaplásico (ALK) ou ROS-1 são elegíveis, desde que tenham progredido ou sejam intolerantes aos alvos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) terapia); 3) Os sujeitos devem ter um status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental (ECOG) de 0 a 2; 4) Os sujeitos, incluindo aqueles na parte de aumento de dose do estudo, devem ter doença mensurável por critério de Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) 1.1; a imagem deve estar dentro de 28 dias após a inscrição no estudo (lesões-alvo podem estar localizadas em um campo previamente irradiado se houver progressão documentada (radiográfica) da doença naquele local antes da inscrição no estudo); 5) Contagem absoluta de neutrófilos (CAN) > = 1000/mm³; 6)

Plaquetas > = 75.000/dL; 7) Hemoglobina > = 9 g/dL; 8) Bilirrubina total = <1,5 mg/dL x limite superior do normal (LSN) (exceto sujeitos com síndrome de Gilbert que podem ter bilirrubina total = <3,0 mg/dL); 9) Creatinina sérica = <1,5 mg/dL ou depuração da creatinina > = 60 mL/min; 10) Alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) = <2,5 vezes o limite superior do normal se não houver envolvimento hepático ou = <5 vezes o limite superior do normal com envolvimento hepático. Durante o estudo, os pacientes receberam plinabulina IV por 30 minutos e nivolumab IV (3mg/kg) por 60 minutos nos dias 1 e 15. Os cursos se repetem a cada 28 dias na ausência de progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Duas doses de plinabulina (20 mg/m² e 30 mg/m²) foram testados. Foi estudada a porcentagem de pacientes com eventos adversos de grau 3 ou superior (eventos adversos classificados no Critério de Toxicidade Comum do Instituto Nacional do Câncer versão 4.0).

REIVINDICAÇÕES

1. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo, **caracterizado** por que o indivíduo é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos.

2. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o um ou mais inibidores de pontos de verificação são selecionados do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3.

3. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-1.

4. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de PD-L1.

5. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação imunológico é um inibidor de CTLA-4.

6. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso

Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo é administrado com um primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico e um segundo inibidor de ponto de verificação imunológico, e em que o primeiro inibidor de ponto de verificação imunológico é diferente do segundo inibidor de ponto de verificação imunológico.

7. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro e o segundo inibidores de pontos de verificação imunológico são independentemente um inibidor selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3.

8. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-1 ou um inibidor de PD-L1, e o segundo inibidor de ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4.

9. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a imunoterapia é uma monoterapia que compreende a administração de um único inibidor de ponto de verificação selecionado do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3.

10. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a

reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-1.

11. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação é um inibidor de PD-L1.

12. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o inibidor de ponto de verificação é um inibidor de CTLA-4.

13. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a imunoterapia é uma terapia de combinação, e em que a terapia de combinação compreende a administração de dois ou mais inibidores de pontos de verificação selecionados do grupo que consiste em um inibidor de PD-1, um inibidor de PD-L1, um inibidor de PD-L2, um inibidor de PD-L3, um inibidor de PD-L4, um inibidor de CTLA-4, um inibidor de LAG3, um inibidor de B7-H3, um inibidor de B7-H4, um inibidor de KIR e um inibidor de TIM3.

14. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a terapia de combinação compreende a administração de um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4.

15. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que a terapia de combinação compreende a administração de um inibidor de PD-L1 e um inibidor de CTLA-4.

16. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso

Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de plinabulina é eficaz para inibir a atividade de PDE4 sem reduzir uma proliferação ou densidade vascular.

17. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, **caracterizado** pelo fato de que a quantidade de plinabulina está na faixa de 1 mg a 100 mg.

18. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o evento adverso relacionado à imunoterapia é um evento adverso de grau 3/4.

19. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado** pelo fato de que compreende a identificação de um indivíduo em risco de desenvolver um evento adverso relacionado à imunoterapia de grau 3/4.

20. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizado** pelo fato de que o evento adverso relacionado à imunoterapia é selecionado do grupo que consiste em Pneumonite, Colite, Hepatite, Endocrinopatias, Nefrite e Disfunção Renal, Reações Adversas da Pele e Encefalite.

21. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que o evento adverso relacionado à imunoterapia é pancreatite, e em que a imunoterapia compreende a administração de um inibidor de PD-1 e um inibidor de CTLA-4.

22. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado** pelo fato de que o evento adverso relacionado à imunoterapia é a inflamação induzida pela imunoterapia.

23. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado** pelo fato de que a inflamação induzida por imunoterapia é selecionada a partir do grupo que consiste em pancreatite, pneumonite, colite, hepatite, nefrite e disfunção renal, hipotireoidismo e hipertireoidismo, uveíte, desmielinização, neuropatia autoimune, insuficiência adrenal, paresia do nervo facial e do abdome, hipofisite, cetoacidose diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miastênica, hipotisite, tireoidite, diabetes mellitus tipo 1, artrite, dermatite esfoliativa, penfigoide bolhoso, miosite, miastenia gravis, vasculite, anemia hemolítica, convulsões parciais em um paciente com focos inflamatórios no parênquima cerebral, dermatite, erupção cutânea, prurido, meningite, sarcoidose, pericardite, miocardite fatal, angiopatia, arterite temporal, vasculite, polimialgia reumática, conjuntivite, blefarite, episclerite, esclerite, irite, vasculite leucocitoclástica, eritema multiforme, psoríase, artrite, tireoidite autoimune, neuropatia autoimune, polimiosite e miosite ocular e anemia hemolítica.

24. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda a identificação de um indivíduo com o evento adverso relacionado à imunoterapia antes da administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo.

25. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado** pelo fato de que

compreende ainda a identificação de um indivíduo com um evento adverso relacionado à imunoterapia de grau 3/4 antes da administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo

26. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado** pelo fato de que a incidência de evento adverso relacionado à imunoterapia é reduzida em pelo menos 10%.

27. Método para Tratar ou Prevenir um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia em um Indivíduo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado** pelo fato de que a gravidade do evento adverso relacionado à imunoterapia é reduzida em pelo menos 10%.

28. Método para Reduzir uma Incidência de um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo, em que o indivíduo é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos.

29. Método para Reduzir a Duração de um Evento Adverso Relacionado à Imunoterapia, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo, em que o indivíduo é administrado com um ou mais inibidores de pontos de verificação imunológicos.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, **caracterizado** pelo fato de que o indivíduo também recebe uma terapia de radiação.

31. Método para Tratar ou Prevenir um Distúrbio Inflamatório da Pele ou Articulação em um Indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração topicamente de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo.

32. Método para Tratar ou Prevenir um Distúrbio Inflamatório da Pele ou Articulação em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio da pele ou articulação é psoríase.

33. Método para Tratar ou Prevenir um Distúrbio Inflamatório da Pele ou Articulação em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio da pele ou articulação é artrite.

34. Método para Tratar ou Prevenir um Distúrbio Inflamatório da Pele ou Articulação em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio da pele ou articulação é artrite reumatoide.

35. Método para Tratar ou Prevenir um Distúrbio Inflamatório da Pele ou Articulação em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 31, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio da pele ou articulação é selecionado a partir de espondilite anquilosante, artrite psoriática, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico ou dermatite atópica.

36. Método para Tratar ou Prevenir uma Doença Inflamatória em um Indivíduo, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo, em que a doença inflamatória é selecionada a partir do grupo que consiste em reumatismo articular crônico, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, espondilite anquilosante, artrite psoriática, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica e esclerose múltipla.

37. Método para Tratar ou Prevenir uma Doença Inflamatória em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a plinabulina é administrada parenteralmente.

38. Método para Tratar ou Prevenir uma Doença Inflamatória em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato

de que a plinabulina é administrada oralmente.

39. Método para Tratar ou Prevenir uma Doença Inflamatória em um Indivíduo, de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que a plinabulina é administrada topicamente.

40. Método para Tratar ou Prevenir a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ou Asma em um Indivíduo, **caracterizado** pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de plinabulina ao indivíduo com necessidade do mesmo através de um inalador.

41. Formulação Tópica, **caracterizada** pelo fato de que compreende plinabulina em uma concentração eficaz para inibir a atividade de PDE4 sem reduzir a proliferação ou densidade vascular.

42. Formulação Tópica, **caracterizada** pelo fato de que compreende plinabulina a uma concentração na faixa de 0,1% a 10% em peso da formulação total.

43. Formulação Tópica, de acordo com a reivindicação 41 ou 42, **caracterizada** pelo fato de que a concentração de plinabulina está na faixa de 0,5% a 5% em peso da formulação total.

44. Formulação Tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 43, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um ou mais excipientes.

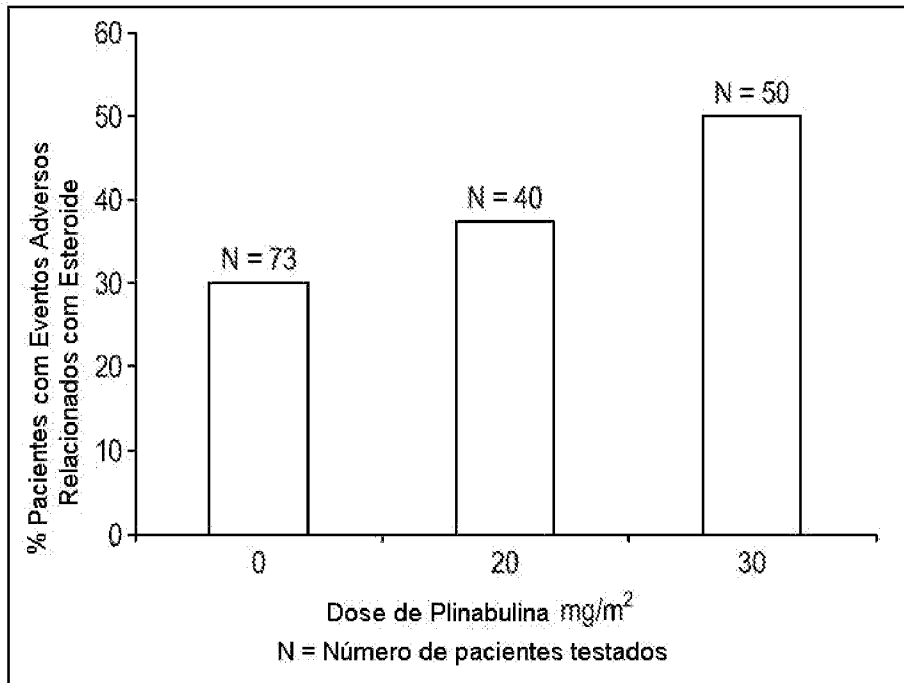
45. Formulação Tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 44, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um ou mais ingredientes selecionados a partir de petrolato branco, propileno glicol, mono- e diglicerídeos, parafina, hidroxitolueno butilado ou edetato de cálcio dissódico.

46. Formulação Tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 45, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda o hidroxiestearato de polioxil 15.

47. Formulação Tópica, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 41 a 46, **caracterizada** pelo fato de que a formulação está na forma de creme, pomada, gel, emulsão ou suspensão.

FIG. 1



“COMPOSIÇÕES DE PLINABULINA E SEU USO”

RESUMO

São divulgados aqui composições e métodos de prevenção e/ou tratamento ou redução de eventos adversos mediados por imunoterapia através da administração de plinabulina. Algumas modalidades se referem ao tratamento de inflamação relacionada à imunoterapia através da administração de plinabulina. Algumas modalidades estão relacionadas ao tratamento de psoríase e/ou inflamação pela administração de plinabulina.