

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 942 889**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/04** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/337** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2018 PCT/US2018/022064**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2018 WO18169887**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2018 E 18768238 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2023 EP 3595653**

54 Título: **Composiciones de plinabulina y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**13.03.2017 US 201762470802 P**  
**24.01.2018 US 201862621528 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.06.2023**

73 Titular/es:

**BEYONDSRING PHARMACEUTICALS, INC.**  
**(100.0%)**  
**28 Liberty Street, 39th Floor**  
**New York, NY 10005, US**

72 Inventor/es:

**MOHANLAL, RAMON;**  
**HUANG, LAN y**  
**LLOYD, GEORGE, KENNETH**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 942 889 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de plinabulina y uso de las mismas

**Antecedentes***Campo*

- 5 La presente invención está relacionada con los campos de la química y la medicina. Más en concreto, la presente solicitud se refiere a la plinabulina, a composiciones que contienen plinabulina y a sus análogos y su uso.

*Descripción de la técnica relacionada*

- 10 Los acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia ("immunotherapy related adverse events", IRAE) son una consecuencia de la terapia con anticuerpos inmunoestimuladores que se observa a menudo. Los IRAE pueden ser graves e incluso poner en peligro la vida. Los IRAE incluyen respuestas autoinmunitarias, tales como diarrea, enterocolitis, dermatitis, hipofisitis, panhipopituitarismo, erupción cutánea, prurito y otras reacciones de inflamación. Los IRAE graves pueden dar lugar a la modificación de la dosis del fármaco y a un tratamiento menos eficaz o incluso a la interrupción del tratamiento oncológico. Es necesario desarrollar un tratamiento eficaz de los IRAE.

- 15 Las fosfodiesterasas (pde) son enzimas que hidrolizan y degradan el AMPc. La pde4 es una AMPc fosfodiesterasa ampliamente expresada en células hematopoyéticas (por ejemplo, mieloides, linfoides), células no hematopoyéticas (por ejemplo, músculo liso, queratinocitos, endoteliales) y neuronas sensoriales/de memoria. Los cuatro genes pde4 (a, b, c y d) presentan propiedades diana y reguladoras distintas. Cada uno de estos genes puede producir múltiples productos proteicos debido a variantes de corte y empalme de ARNm, lo que da lugar a aproximadamente 19 proteínas pde4 diferentes que entran en las categorías de isoformas cortas o largas. La regulación de la actividad AMPc es importante en muchos procesos biológicos, y es necesario desarrollar inhibidores eficaces de la pde4 que puedan utilizarse para tratar diversas enfermedades.

- 20 El uso de la plinabulina combinada con un inhibidor de puntos de control en el tratamiento del cáncer se divulga en el documento WO2016/130839. El documento KR20160078987 divulga que la plinabulina disminuye los efectos secundarios de la quimioterapia con taxanos, tales como el paclitaxel.
- 25 Spain Lavinia *et al.*, CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 44, páginas 51-60 analiza el tratamiento y la prevención de los acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia.

**Sumario**

- 30 Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en el que el acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en pancreatitis, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, hipotiroidismo e hipertiroidismo, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, paresia facial y del nervio abducens, hipofisitis, cetoacidosis diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus de tipo 1, artritis, dermatitis exfoliativa, penfigoide buloso, miositis, miastenia grave, vasculitis, anemia hemolítica, convulsiones parciales en un paciente con focos inflamatorios en el parénquima cerebral, dermatitis, erupción cutánea, prurito, meningitis, sarcoidosis, pericarditis, miocarditis mortal, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmunitaria (encefalitis), miositis, polimiositis y miositis ocular, y anemia hemolítica.

- 40 Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o mejora de la pancreatitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en la que la inmunoterapia comprende la administración de un inhibidor de PD-1 y un inhibidor de CTLA-4.

- 45 También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel o de las articulaciones en un sujeto, que comprende la administración tópica de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita.

- 50 También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en reumatismo articular crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica y esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y dermatitis alérgica.

También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma en un sujeto que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita a través de un inhalador.

- 5 Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento de la inflamación inducida por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en el que se administra al sujeto uno o más inhibidores de puntos de control inmunitario.

Algunas realizaciones se refieren a una formulación tópica, que comprende plinabulina en una concentración eficaz para inhibir la actividad de la PDE4 sin reducir la proliferación o densidad vascular.

- 10 Algunas realizaciones se refieren a una formulación tópica, que comprende plinabulina en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la formulación total.

### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos relacionados con esteroides durante el tratamiento con plinabulina.

### Descripción detallada de la realización preferente

- 15 La plinabulina, (3Z,6Z)-3-benciliden-6-[[5-(2-metil-2-propanil)-1H-imidazol-4-il]metilen]-2,5-piperazindiona, es un análogo sintético del compuesto natural fenilastina. La plinabulina puede prepararse con facilidad según los métodos y procedimientos detallados en las patentes de EE. UU. n.os 7 064 201 y 7 919 497. En algunas realizaciones, la plinabulina puede inhibir eficazmente la actividad de PED4. La plinabulina, tal como se describe en el presente documento, incluye sales, polimorfos y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 20 La plinabulina puede ser eficaz para reducir la incidencia y la gravedad de las IRAE y, cuando se utiliza combinada con la inmunoterapia anticancerosa, puede ayudar a conseguir un tratamiento más eficaz y seguro. Además de tratar y prevenir las IRAE, la plinabulina también puede potenciar la respuesta inmunitaria durante el tratamiento de inmunoterapia y lograr un efecto sinérgico. La plinabulina puede dirigirse a la célula cancerosa y reducir el tamaño del tumor a través de la modulación inmunitaria de la célula cancerosa y/o del microambiente tumoral para potenciar los efectos anticancerígenos/antitumorales de mejora inmunitaria y actuar en sinergia con la inmunoterapia. Por lo tanto,
- 25 la plinabulina no solo reduce el riesgo de acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia y mejora la seguridad de la terapia, sino que también potencia la eficacia del tratamiento de inmunoterapia contra el cáncer.

- La fosfodiesterasa 4 ("phosphodiesterase 4", PDE4) es una enzima clave en la degradación del monofosfato de adenosina cíclico y está implicada en la producción de citocinas de las células inflamatorias, la angiogénesis y las propiedades funcionales de otros tipos de células, tales como los queratinocitos. La plinabulina puede inhibir la actividad de la PDE4 y tiene propiedades antiinflamatorias. La plinabulina puede ser eficaz en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluida la inflamación mediada por la inmunoterapia, y otras enfermedades inflamatorias crónicas humanas, tales como la psoriasis y la artritis psoriásica. La plinabulina puede utilizarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las de la piel y las articulaciones.

### Definiciones

A menos que se definan de otro modo, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente los expertos en la técnica a la que pertenece la divulgación. En caso de que aparecer pluralidad de definiciones de un término o expresión en el presente documento, prevalecerán las de esta sección, salvo que se indique lo contrario.

- 40 Un "sujeto", tal como se utiliza en el presente documento, significa un humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

- El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente, entre otros, primates, incluidos los simios (chimpancés, simios, monos) y los seres humanos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, cobayas o similares.

Una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es eficaz para aliviar, en cierta medida, o para reducir la probabilidad de aparición de uno o más de los síntomas de una enfermedad o una afección, e incluye la curación de una enfermedad o una afección.

- 50 "Tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a administrar un compuesto o una composición farmacéutica a un sujeto con fines profilácticos y/o terapéuticos. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un sujeto que aún no presenta síntomas de una enfermedad o una afección, pero que es susceptible de padecer una enfermedad o una afección concreta, o que corre el riesgo de padecerla, por lo que el

tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad o la afección. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de un tratamiento a un sujeto que ya padece una enfermedad o una afección.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de un compuesto y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista para su uso en un producto farmacéutico. En muchos casos, los compuestos descritos en el presente documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. También pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables utilizando bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, bases que contienen sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; se prefieren especialmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. En algunas realizaciones, el tratamiento de los compuestos divulgados en el presente documento con una base inorgánica provoca la pérdida de un hidrógeno lábil del compuesto para proporcionar la forma de sal que incluye un catión inorgánico, tal como  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  y similares. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, tales como, específicamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas sales de este tipo son conocidas en la técnica, tal como se describe en el documento WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado el 11 de septiembre de 1987.

La expresión "administración tópica" o "administrar por vía tópica" se refiere a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, uñas, pelo, manos o pies, de tal forma que el agente atraviesa la superficie externa de la piel, uña, pelo, mano o pie, y penetra en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición a la piel, uñas, pelo, manos o pies intactos, o a una herida de erosión, en carne viva o abierta de la piel, uñas, pelo, manos o pies. La administración tópica de un agente farmacéutico puede dar como resultado una distribución limitada del agente a la piel y a los tejidos circundantes o, cuando el torrente sanguíneo retira el agente del lugar de tratamiento, la distribución sistémica del agente.

PD-1 es un receptor de punto de control inmunitario clave expresado por linfocitos T y B activados y que media en la inmunosupresión. PD-1 es un miembro de la familia de receptores CD28 que también incluye a CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1 y BTLA. El término "PD-1", tal como se utiliza en el presente documento, incluye la proteína PD-1 humana (hPD-1), variantes, isoformas y especies homólogas de hPD-1, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-1.

Se han identificado diversos ligandos de glicoproteínas de la superficie celular para PD-1, incluidos PD-L1, PD-L2, PD-L3 y PD-L4, que se expresan en células presentadoras de antígenos, así como en muchos cánceres humanos, y se ha demostrado que regulan a la baja la activación de linfocitos T y la secreción de citocinas al unirse a PD-1. El término "PD-L1", tal como se utiliza en el presente documento, incluye PD-L1 humana (hPD-L1), variantes, isoformas y especies homólogas de hPD-L1, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L1. El término "PD-L2", tal como se utiliza en el presente documento, incluye PD-L2 humana (hPD-L2), variantes, isoformas y especies homólogas de hPD-L2, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L2. El término "PD-L3", tal como se utiliza en el presente documento, incluye PD-L3 humana (hPD-L3), variantes, isoformas y especies homólogas de hPD-L3, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L3. El término "PD-L4", tal como se utiliza en el presente documento, incluye PD-L4 humana (hPD-L4), variantes, isoformas y especies homólogas de hPD-L4, y análogos que tienen al menos un epítipo común con hPD-L4.

CTLA-4 ("cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4", proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4) es un receptor proteico que, al actuar como punto de control inmunitario, regula a la baja el sistema inmunitario. La CTLA4 se encuentra en la superficie de los linfocitos T, y también es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig); CTLA-4 comprende un único dominio Ig extracelular. Se han descubierto transcritos de CTLA-4 en poblaciones de linfocitos T con actividad citotóxica, lo que sugiere que CTLA-4 podría actuar en la respuesta citolítica.

#### *Procedimiento de tratamiento*

1. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en la que se administra al sujeto uno o más inhibidores de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una inmunoterapia contra el cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto también recibe radioterapia además de la inmunoterapia anticancerosa.

Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la inflamación inducida por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en la que se administra al sujeto uno o más inhibidores de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una inmunoterapia contra el cáncer.

5 Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de un acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Los acontecimientos adversos mediados por la inmunoterapia pueden incluir, entre otros, los acontecimientos adversos o las afecciones descritos en los prospectos de pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, avelumab, ipilimumab y tremelimumab.

10 En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en pancreatitis, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, hipotiroidismo e hipertiroidismo, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, paresia de los nervios facial y abducens, hipofisitis, cetoacidosis diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus de tipo 1, artritis, dermatitis exfoliativa, penfigoide bulloso, miositis, miastenia grave, vasculitis, anemia hemolítica, convulsiones parciales en un paciente con focos inflamatorios en el parénquima cerebral, dermatitis, erupción cutánea, prurito, meningitis, sarcoidosis, pericarditis, miocarditis mortal, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmunitaria (encefalitis), miositis, polimiositis y miositis ocular, y anemia hemolítica. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en pancreatitis, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, disfunción renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo y uveítis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso mediado por la inmunoterapia es la pancreatitis. En algunas realizaciones, la inmunoterapia consiste en la administración de uno o más inhibidores de puntos de control.

25 En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia se selecciona entre fatiga, erupción cutánea, dolor musculoesquelético, prurito, diarrea, náuseas, astenia, tos, disnea, estreñimiento, disminución del apetito, dolor de espalda, artralgia, infección del tracto respiratorio superior, pirexia, cefalea, dolor abdominal.

En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis y disfunción renal, reacciones adversas cutáneas y encefalitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia se selecciona entre reacción a la infusión, complicaciones del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH), toxicidad embriofetal. Neumonitis relacionada con la inmunidad: En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la neumonitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la colitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la hepatitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la elevación de las transaminasas o de la bilirrubina total. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es una endocrinopatía. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la hipofisitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la insuficiencia suprarrenal. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia son cambios en la función tiroidea. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la hiperglucemia. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la nefritis y la disfunción renal. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la elevación de la creatinina sérica. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia son reacciones adversas cutáneas. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la erupción cutánea. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es la encefalitis. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia son cambios en la función neurológica. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso es de grado 2. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso es de grado 3 o 4. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso es de grado 3. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso es de grado 4. En algunas realizaciones, el acontecimiento adverso es grave o potencialmente mortal.

Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la pancreatitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la neumonitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la colitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la hepatitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de endocrinopatías mediadas por la inmunoterapia en un sujeto,

que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la nefritis y la disfunción renal mediadas por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de las reacciones adversas cutáneas mediadas por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. Algunas realizaciones se refieren a la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejora de la encefalitis mediada por la inmunoterapia en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la administración de un inhibidor de PD-1 y un inhibidor de CTLA-4. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la administración de un inhibidor de PD-1. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la administración de nivolumab. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la administración de pembrolizumab. En algunas realizaciones, la inmunoterapia comprende la administración de nivolumab combinado con ipilimumab.

En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento incluye además la identificación de un paciente en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de los antecedentes del paciente (y sus antecedentes familiares), su estado físico general, las enfermedades autoinmunitarias, las pruebas de laboratorio de referencia y los exámenes radiológicos [en su mayoría, tomografías computarizadas (TC) de tórax, abdomen/pelvis y, a menudo, resonancias magnéticas (RM) cerebrales]. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la identificación de pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria, o que están siendo tratados activamente por una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente en riesgo de sufrir un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la identificación de pacientes que han sufrido IRAE durante un tratamiento de inmunoterapia previo.

En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento comprende identificar a un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia. En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento comprende la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la inmunoterapia. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de la gravedad del AA cutáneo mediante una exploración física cuidadosa y minuciosa de la piel, incluidas las zonas mucosas, una apreciación del estado general del paciente (fiebre, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, etc.) y, si es necesario, un chequeo biológico que incluya un recuento de células sanguíneas y pruebas hepáticas y renales. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la eliminación de la posibilidad de una emergencia dermatológica, tal como la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos ("drug rash with eosinophilia and systemic symptoms", DRESS), la dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica (NET). En algunas realizaciones, el IRAE puede calificarse utilizando the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (Criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer), versión 4.0. En algunas realizaciones, la IRAE puede calificarse utilizando the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (Guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica). En algunas realizaciones, la IRAE puede calificarse utilizando American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (Management of Toxicities from Immunotherapy: EMSO Clinical Practice Guidelines: (Guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Gestión de las toxicidades de la inmunoterapia: Guía de práctica clínica de la EMSO)), Ann. Oncol. (2017) 28 (supl. 4): iv119-iv142.

En algunas realizaciones, para calibrar la gravedad del AA cutáneo, se puede utilizar la clasificación de los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events", CTCAE). En cuanto a la erupción maculopapular, el acontecimiento más frecuente con los inhibidores de puntos de control, la cuarta versión de la clasificación CTCAE incluye: Grado 1: máculas o pápulas que cubren menos del 10 % de la superficie corporal, con o sin síntomas (por ejemplo, prurito, ardor, tirantez); Grado 2: máculas o pápulas que cubren entre el 10 % y el 30 % de la superficie corporal, con o sin síntomas (por ejemplo, prurito, ardor, tirantez); Grado 3: máculas o pápulas que cubren más del 30 % de la superficie corporal, con o sin síntomas asociados, que limitan las actividades prurito, ardor, tirantez); limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria (AVD); y Grado 4: erupción papulopustulosa asociada a sobreinfección potencialmente mortal; síndrome de Stevens-Johnson, TEN y dermatitis bullosa que cubre más del 30 % de la superficie corporal y que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la medición de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina y tiroxina (FT3, FT4) y anticuerpos antitiroideos (Ab) del paciente. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende el control de los niveles de glucosa en sangre del paciente para detectar la aparición de DM. En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento incluye el control durante el tratamiento de TFT en cada ciclo de TFT de 4 a 6 semanas después del ciclo 4 (es decir, con reestadificación de CT) para anti-CTLA4 (incluida la combinación con anti-

PD-1). En algunas realizaciones, el procedimiento descrito en el presente documento incluye el control durante el tratamiento de TFT en cada ciclo durante los 3 primeros meses, a partir de entonces cada dos ciclos (en caso de un programa bisemanal) cuando se utiliza anti-PD-1/anti-PD-L1.

- 5 En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de síntomas de efecto de masa graves, es decir, dolor de cabeza grave, cualquier alteración visual o hipoadrenalismo grave, es decir, hipotensión, alteración electrolítica grave. En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de síntomas moderados, es decir, dolor de cabeza, pero sin alteraciones visuales o fatiga/alteración del estado de ánimo, pero hemodinámicamente estable, sin alteraciones electrolíticas.
- 10 En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende seguir el protocolo de RM hipofisaria o excluir metástasis cerebrales, y considerar la evaluación formal del campo visual (si el paciente es anómalo, informar a la agencia de permisos de conducir).

- 15 En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de la toxicidad relacionada con la ICPI: tratamiento de la hepatitis. En algunas realizaciones, para calibrar la gravedad del acontecimiento adverso, pueden utilizarse los siguientes criterios: Grado 1: ALT o AST > ULN-3x ULN; Grado 2: ALT o AST 3-5x ULN; Grado 3: ALT o AST 5-20x ULN; y Grado 4: ALT o AST > 20x ULN.

- 20 En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de la toxicidad relacionada con la ICPI: tratamiento de la diarrea y la colitis. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso grave (grado 3/4) incluye más de 6 deposiciones líquidas al día sobre el valor basal o si los episodios se producen en el plazo de 1 h después de comer. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso moderado (grado 2) incluye de 4 a 6 deposiciones líquidas al día sobre el valor basal o dolor abdominal o sangre en las heces o náuseas o episodios nocturnos. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso leve (grado 1) incluye menos de 4 deposiciones líquidas al día sobre el valor basal.

- 25 En algunas realizaciones, la identificación de un paciente que presenta un acontecimiento adverso grave relacionado con la inmunoterapia comprende la evaluación de la toxicidad relacionada con la ICPI: tratamiento de la neumonitis. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso leve (grado 1) incluye únicamente cambios radiográficos. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso moderado (grado 2) incluye nuevos síntomas leves/moderados, disnea, tos, dolor torácico. En algunas realizaciones, un acontecimiento adverso grave (grado 3/4) incluye nuevos síntomas graves; hipoxia nueva/que empeora; síntomas potencialmente mortales; dificultad para respirar, SDRA.
- 30

- En algunas realizaciones, dicho uno o más inhibidores de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4.
- 35

- En algunas realizaciones, se administra al sujeto un primer inhibidor de puntos de control inmunitario y un segundo inhibidor de puntos de control inmunitario, siendo el primer inhibidor de puntos de control inmunitario diferente del segundo inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, el primer y el segundo inhibidor de puntos de control inmunitario son independientemente un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3. En algunas realizaciones, el primer inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1 o un inhibidor de PD-L1, y el segundo inhibidor de puntos de control es un inhibidor de CTLA-4.
- 40

- 45 En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una monoterapia, en la que la monoterapia comprende la administración de un único inhibidor de puntos de control seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de PD-L1. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es un inhibidor de CTLA-4.
- 50

- En algunas realizaciones, la inmunoterapia es un tratamiento combinado, en la que el tratamiento combinado comprende la administración de dos o más inhibidores de puntos de control seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3. En algunas realizaciones, el tratamiento combinado comprende la administración de un inhibidor de PD-L1 y un inhibidor de CTLA-4.
- 55

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 o PD-L1 se selecciona del grupo que consiste en pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab y avelumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es atezolizumab, durvalumab o avelumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control es nivolumab.

En algunas realizaciones, la cantidad de plinabulina utilizada para tratar las indicaciones descritas en el presente documento es eficaz para inhibir la actividad de la PDE4 sin reducir la proliferación o la densidad avascular.

En algunas realizaciones, la inmunoterapia se usa para tratar o prevenir el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico ("non-small cell lung cancer", (NSCLC)), el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello ("head and neck squamous cell cancer", (HNSCC)), el linfoma de Hodgkin clásico (LHc), el carcinoma urotelial, el cáncer de alta inestabilidad de microsatélites (cáncer MSI-H, "microsatellite instability-high"), el cáncer gástrico, el carcinoma avanzado de células renales, el carcinoma metastásico de células escamosas de cabeza y cuello ("metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck", SCCHN), el cáncer colorrectal metastásico, el carcinoma hepatocelular (CHC) o el cáncer colorrectal metastásico deficiente en la reparación de desapareamientos erróneos ("mismatch repair deficient", (dMMR)) o de alta inestabilidad de microsatélites ("microsatellite instability-high", MSI-H). En algunas realizaciones, la inmunoterapia se utiliza para tratar o prevenir el melanoma, el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), el linfoma de Hodgkin clásico (LHc), el carcinoma urotelial, el cáncer con inestabilidad de microsatélites alta (cáncer MSI-H) o el cáncer gástrico.

Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de una enfermedad o una afección inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración de plinabulina al sujeto que lo necesita, con la condición de que la enfermedad o afección inflamatoria no sea artritis reumatoide, reumatismo articular crónico, psoriasis, retinopatía diabética, glaucoma neovascular, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo de injerto corneal, fibroplasia retrolental, rubeosis, proliferación capilar en placas ateroscleróticas u osteoporosis.

En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 0,5 a 11, de 0,5 a 12, de 0,5 a 13, de 0,5 a 13,75, de 0,5 a 14, de 0,5 a 15, de 0,5 a 16, de 0,5 a 17, de 0,5 a 18, de 0,5 a 19, de 0,5 a 20, de 0,5 a 22,5, de 0,5 a 25, de 0,5 a 27,5, de 0,5 a 30, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 11, de 1 a 12, de 1 a 13, de 1 a 13,75, de 1 a 14, de 1 a 15, de 1 a 16, de 1 a 17, de 1 a 18, de 1 a 19, de 1 a 20, de 1 a 22,5, de 1 a 25, de 1 a 27,5, de 1 a 30, de 1,5 a 2, de 1,5 a 3, de 1,5 a 4, de 1,5 a 5, de 1,5 a 6, de 1,5 a 7, de 1,5 a 8, de 1,5 a 9, de 1,5 a 10, de 1,5 a 11, de 1,5 a 12, de 1,5 a 13, de 1,5 a 13,75, de 1,5 a 14, de 1,5 a 15, de 1,5 a 16, de 1,5 a 17, de 1,5 a 18, de 1,5 a 19, de 1,5 a 20, de 1,5 a 22,5, de 1,5 a 25, de 1,5 a 27,5, de 1,5 a 30, de 2,5 a 2, de 2,5 a 3, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 8, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 2,5 a 11, de 2,5 a 12, de 2,5 a 13, de 2,5 a 13,75, de 2,5 a 14, de 2,5 a 15, de 2,5 a 16, de 2,5 a 17, de 2,5 a 18, de 2,5 a 19, de 2,5 a 20, de 2,5 a 22,5, de 2,5 a 25, de 2,5 a 27,5, de 2,5 a 30, de 2,5 a 7,5, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11, de 3 a 12, de 3 a 13, de 3 a 13,75, de 3 a 14, de 3 a 15, de 3 a 16, de 3 a 17, de 3 a 18, de 3 a 19, de 3 a 20, de 3 a 22,5, de 3 a 25, de 3 a 27,5, de 3 a 30, de 3,5 a 6,5, de 3,5 a 13,75, de 3,5 a 15, de 3,5 a 17,5, de 4 a 5, de 4 a 6, de 4 a 7, de 4 a 8, de 4 a 9, de 4 a 10, de 4 a 11, de 4 a 12, de 4 a 13, de 4 a 13,75, de 4 a 14, de 4 a 15, de 4 a 16, de 4 a 17, de 4 a 18, de 4 a 19, de 4 a 20, de 4 a 22,5, de 4 a 25, de 4 a 27,5, de 4 a 30, de 5 a 6, de 5 a 7, de 5 a 8, de 5 a 9, de 5 a 10, de 5 a 11, de 5 a 12, de 5 a 13, de 5 a 13,75, de 5 a 14, de 5 a 15, de 5 a 16, de 5 a 17, de 5 a 18, de 5 a 19, de 5 a 20, de 5 a 22,5, de 5 a 25, de 5 a 27,5, de 5 a 30, de 6 a 7, de 6 a 8, de 6 a 9, de 6 a 10, de 6 a 11, de 6 a 12, de 6 a 13, de 6 a 13,75, de 6 a 14, de 6 a 15, de 6 a 16, de 6 a 17, de 6 a 18, de 6 a 19, de 6 a 20, de 6 a 22,5, de 6 a 25, de 6 a 27,5, de 6 a 30, de 7 a 8, de 7 a 9, de 7 a 10, de 7 a 11, de 7 a 12, de 7 a 13, de 7 a 13,75, de 7 a 14, de 7 a 15, de 7 a 16, de 7 a 17, de 7 a 18, de 7 a 19, de 7 a 20, de 7 a 22,5, de 7 a 25, de 7 a 27,5, de 7 a 30, de 7,5 a 12,5, de 7,5 a 13,5, de 7,5 a 15, de 8 a 9, de 8 a 10, de 8 a 11, de 8 a 12, de 8 a 13, de 8 a 13,75, de 8 a 14, de 8 a 15, de 8 a 16, de 8 a 17, de 8 a 18, de 8 a 19, de 8 a 20, de 8 a 22,5, de 8 a 25, de 8 a 27,5, de 8 a 30, de 9 a 10, de 9 a 11, de 9 a 12, de 9 a 13, de 9 a 13,75, de 9 a 14, de 9 a 15, de 9 a 16, de 9 a 17, de 9 a 18, de 9 a 19, de 9 a 20, de 9 a 22,5, de 9 a 25, de 9 a 27,5, de 9 a 30, de 10 a 11, de 10 a 12, de 10 a 13, de 10 a 13,75, de 10 a 14, de 10 a 15, de 10 a 16, de 10 a 17, de 10 a 18, de 10 a 19, de 10 a 20, de 10 a 22,5, de 10 a 25, de 10 a 27,5, de 10 a 30, de 11,5 a 15,5, de 12,5 a 14,5, de 7,5 a 22,5, de 8,5 a 32,5, de 9,5 a 15,5, de 15,5 a 24,5, de 5 a 35, de 17,5 a 22,5, de 22,5 a 32,5, de 25 a 35, de 25,5 a 24,5, de 27,5 a 32,5, de 2 a 20, de 2,5 a 22,5 o de 9,5 a 21,5 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis de aproximadamente 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, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24, 24,5, 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/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis inferior a aproximadamente 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/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis mayor de aproximadamente 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/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis de aproximadamente 10, 13,5, 20 o 30 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup> de la superficie corporal.

En algunas realizaciones, la dosis de plinabulina es de aproximadamente 5 mg a 100 mg, o de aproximadamente 10 mg a 80 mg. En algunas realizaciones, la dosis de plinabulina es de aproximadamente 15 mg a 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a 80 mg. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 15 mg a 60 mg. En algunas realizaciones, la dosis de plinabulina es de aproximadamente 0,5 mg a 3 mg, de 0,5 mg a 2 mg, de 0,75 mg a 2 mg, de 1 mg a 10 mg, de 1,5 mg a 10 mg, de 2 mg a 10 mg, de 3 mg a 10 mg, de 4 mg a 10 mg, de 1 mg a 8 mg, de 1,5 mg a 8 mg, de 2 mg a 8 mg, de 3 mg a 8 mg, de 4 mg a 8 mg, de 1 mg a 6 mg, de 1,5 mg a 6 mg, de 2 mg a 6 mg, de 3 mg a 6 mg, de o aproximadamente 4 mg a 6 mg. En algunas realizaciones, de la plinabulina administrada es de aproximadamente 2 mg a 6 mg o 2 mg a 4,5 mg. En algunas realizaciones, de la plinabulina administrada es de aproximadamente 5 mg a 7,5 mg, de 5 mg a 9 mg, de 5 mg a 10 mg, de 5 mg a 12 mg, de 5 mg a 14 mg, de 5 mg a 15 mg, de 5 mg a 16 mg, de 5 mg a 18 mg, de 5 mg a 20 mg, de 5 mg a 22 mg, de 5 mg a 24 mg, de 5 mg a 26 mg, de 5 mg a 28 mg, de 5 mg a 30 mg, de 5 mg a 32 mg, de 5 mg a 34 mg, de 5 mg a 36 mg, de 5 mg a 38 mg, de 5 mg a 40 mg, de 5 mg a 42 mg, de 5 mg a 44 mg, de 5 mg a 46 mg, de 5 mg a 48 mg, de 5 mg a 50 mg, de 5 mg a 52 mg, de 5 mg a 54 mg, de 5 mg a 56 mg, de 5 mg a 58 mg, de 5 mg a 60 mg, de 7 mg a 7,7 mg, de 7 mg a 9 mg, de 7 mg a 10 mg, de 7 mg a 12 mg, de 7 mg a 14 mg, de 7 mg a 15 mg, de 7 mg a 16 mg, de 7 mg a 18 mg, de 7 mg a 20 mg, de 7 mg a 22 mg, de 7 mg a 24 mg, de 7 mg a 26 mg, de 7 mg a 28 mg, de 7 mg a 30 mg, de 7 mg a 32 mg, de 7 mg a 34 mg, de 7 mg a 36 mg, de 7 mg a 38 mg, de 7 mg a 40 mg, de 7 mg a 42 mg, de 7 mg a 44 mg, de 7 mg a 46 mg, de 7 mg a 48 mg, de 7 mg a 50 mg, de 7 mg a 52 mg, de 7 mg a 54 mg, de 7 mg a 56 mg, de 7 mg a 58 mg, de 7 mg a 60 mg, de 9 mg a 10 mg, de 9 mg a 12 mg, de 9 mg a 14 mg, de 9 mg a 15 mg, de 9 mg a 16 mg, de 9 mg a 18 mg, de 9 mg a 20 mg, de 9 mg a 22 mg, de 9 mg a 24 mg, de 9 mg a 26 mg, de 9 mg a 28 mg, de 9 mg a 30 mg, de 9 mg a 32 mg, de 9 mg a 34 mg, de 9 mg a 36 mg, de 9 mg a 38 mg, de 9 mg a 40 mg, de 9 mg a 42 mg, de 9 mg a 44 mg, de 9 mg a 46 mg, de 9 mg a 48 mg, de 9 mg a 50 mg, de 9 mg a 52 mg, de 9 mg a 54 mg, de 9 mg a 56 mg, de 9 mg a 58 mg, de 9 mg a 60 mg, de 10 mg a 12 mg, de 10 mg a 14 mg, de 10 mg a 15 mg, de 10 mg a 16 mg, de 10 mg a 18 mg, de 10 mg a 20 mg, de 10 mg a 22 mg, de 10 mg a 24 mg, de 10 mg a 26 mg, de 10 mg a 28 mg, de 10 mg a 30 mg, de 10 mg a 32 mg, de 10 mg a 34 mg, de 10 mg a 36 mg, de 10 mg a 38 mg, de 10 mg a 40 mg, de 10 mg a 42 mg, de 10 mg a 44 mg, de 10 mg a 46 mg, de 10 mg a 48 mg, de 10 mg a 50 mg, de 10 mg a 52 mg, de 10 mg a 54 mg, de 10 mg a 56 mg, de 10 mg a 58 mg, de 10 mg a 60 mg, de 12 mg a 14 mg, de 12 mg a 15 mg, de 12 mg a 16 mg, de 12 mg a 18 mg, de 12 mg a 20 mg, de 12 mg a 22 mg, de 12 mg a 24 mg, de 12 mg a 26 mg, de 12 mg a 28 mg, de 12 mg a 30 mg, de 12 mg a 32 mg, de 12 mg a 34 mg, de 12 mg a 36 mg, de 12 mg a 38 mg, de 12 mg a 40 mg, de 12 mg a 42 mg, de 12 mg a 44 mg, de 12 mg a 46 mg, de 12 mg a 48 mg, de 12 mg a 50 mg, de 12 mg a 52 mg, de 12 mg a 54 mg, de 12 mg a 56 mg, de 12 mg a 58 mg, de 12 mg a 60 mg, de 15 mg a 16 mg, de 15 mg a 18 mg, de 15 mg a 20 mg, de 15 mg a 22 mg, de 15 mg a 24 mg, de 15 mg a 26 mg, de 15 mg a 28 mg, de 15 mg a 30 mg, de 15 mg a 32 mg, de 15 mg a 34 mg, de 15 mg a 36 mg, de 15 mg a 38 mg, de 15 mg a 40 mg, de 15 mg a 42 mg, de 15 mg a 44 mg, de 15 mg a 46 mg, de 15 mg a 48 mg, de 15 mg a 50 mg, de 15 mg a 52 mg, de 15 mg a 54 mg, de 15 mg a 56 mg, de 15 mg a 58 mg, de 15 mg a 60 mg, de 17 mg a 18 mg, de 17 mg a 20 mg, de 17 mg a 22 mg, de 17 mg a 24 mg, de 17 mg a 26 mg, de 17 mg a 28 mg, de 17 mg a 30 mg, de 17 mg a 32 mg, de 17 mg a 34 mg, de 17 mg a 36 mg, de 17 mg a 38 mg, de 17 mg a 40 mg, de 17 mg a 42 mg, de 17 mg a 44 mg, de 17 mg a 46 mg, de 17 mg a 48 mg, de 17 mg a 50 mg, de 17 mg a 52 mg, de 17 mg a 54 mg, de 17 mg a 56 mg, de 17 mg a 58 mg, de 17 mg a 60 mg, de 20 mg a 22 mg, de 20 mg a 24 mg, de 20 mg a 26 mg, de 20 mg a 28 mg, de 20 mg a 30 mg, de 20 mg a 32 mg, de 20 mg a 34 mg, de 20 mg a 36 mg, de 20 mg a 38 mg, de 20 mg a 40 mg, de 20 mg a 42 mg, de 20 mg a 44 mg, de 20 mg a 46 mg, de 20 mg a 48 mg, de 20 mg a 50 mg, de 20 mg a 52 mg, de 20 mg a 54 mg, de 20 mg a 56 mg, de 20 mg a 58 mg, de 20 mg a 60 mg, de 22 mg a 24 mg, de 22 mg a 26 mg, de 22 mg a 28 mg, de 22 mg a 30 mg, de 22 mg a 32 mg, de 22 mg a 34 mg, de 22 mg a 36 mg, de 22 mg a 38 mg, de 22 mg a 40 mg, de 22 mg a 42 mg, de 22 mg a 44 mg, de 22 mg a 46 mg, de 22 mg a 48 mg, de 22 mg a 50 mg, de 22 mg a 52 mg, de 22 mg a 54 mg, de 22 mg a 56 mg, de 22 mg a 58 mg, de 22 mg a 60 mg, de 25 mg a 26 mg, de 25 mg a 28 mg, de 25 mg a 30 mg, de 25 mg a 32 mg, de 25 mg a 34 mg, de 25 mg a 36 mg, de 25 mg a 38 mg, de 25 mg a 40 mg, de 25 mg a 42 mg, de 25 mg a 44 mg, de 25 mg a 46 mg, de 25 mg a 48 mg, de 25 mg a 50 mg, de 25 mg a 52 mg, de 25 mg a 54 mg, de 25 mg a 56 mg, de 25 mg a 58 mg, de 25 mg a 60 mg, de 27 mg a 28 mg, de 27 mg a 30 mg, de 27 mg a 32 mg, de 27 mg a 34 mg, de 27 mg a 36 mg, de 27 mg a 38 mg, de 27 mg a 40 mg, de 27 mg a 42 mg, de 27 mg a 44 mg, de 27 mg a 46 mg, de 27 mg a 48 mg, de 27 mg a 50 mg, de 27 mg a 52 mg, de 27 mg a 54 mg, de 27 mg a 56 mg, de 27 mg a 58 mg, de 27 mg a 60 mg, de 30 mg a 32 mg, de 30 mg a 34 mg, de 30 mg a 36 mg, de 30 mg a 38 mg, de 30 mg a 40 mg, de 30 mg a 42 mg, de 30 mg a 44 mg, de 30 mg a 46 mg, de 30 mg a 48 mg, de 30 mg a 50 mg, de 30 mg a 52 mg, de 30 mg a 54 mg, de 30 mg a 56 mg, de 30 mg a 58 mg, de 30 mg a 60 mg, de 33 mg a 34 mg, de 33 mg a 36 mg, de 33 mg a 38 mg, de 33 mg a 40 mg, de 33 mg a 42 mg, de 33 mg a 44 mg, de 33 mg a 46 mg, de 33 mg a 48 mg, de 33 mg a 50 mg, de 33 mg a 52 mg, de 33 mg a 54 mg, de 33 mg a 56 mg, de 33 mg a 58 mg, de 33 mg a 60 mg, de 36 mg a 38 mg, de 36 mg a 40 mg, de 36 mg a 42 mg, de 36 mg a 44 mg, de 36 mg a 46 mg, de 36 mg a 48 mg, de 36 mg a 50 mg, de 36 mg a 52 mg, de 36 mg a 54 mg, de 36 mg a 56 mg, de 36 mg a 58 mg, de 36 mg a 60 mg, de 40 mg a 42 mg, de 40 mg a 44 mg, de 40 mg a 46 mg, de 40 mg a 48 mg, de 40 mg a 50 mg, de 40 mg a 52 mg, de 40 mg a 54

5 mg, de 40 mg a 56 mg, de 40 mg a 58 mg, de 40 mg a 60 mg, de 43 mg a 46 mg, de 43 mg a 48 mg, de 43 mg a 50 mg, de 43 mg a 52 mg, de 43 mg a 54 mg, de 43 mg a 56 mg, de 43 mg a 58 mg, de 42 mg a 60 mg, de 45 mg a 48 mg, de 45 mg a 50 mg, de 45 mg a 52 mg, de 45 mg a 54 mg, de 45 mg a 56 mg, de 45 mg a 58 mg, de 45 mg a 60 mg, de 48 mg a 50 mg, de 48 mg a 52 mg, de 48 mg a 54 mg, de 48 mg a 56 mg, de 48 mg a 58 mg, de 48 mg a 60 mg, de 50 mg a 52 mg, de 50 mg a 54 mg, de 50 mg a 56 mg, de 50 mg a 58 mg, de 50 mg a 60 mg, de 52 mg a 54 mg, de 52 mg a 56 mg, de 52 mg a 58 mg o 52 mg a 60 mg. En algunas realizaciones, la dosis de plinabulina es superior a aproximadamente 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12,5 mg, aproximadamente 13,5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 17,5 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 22,5 mg, e aproximadamente 25 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg. En algunas realizaciones, la dosis de plinabulina es inferior a 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 12,5 mg, 13,5 mg, 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 22,5 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg.

La dosis real del inhibidor punto de control descrito en el presente documento depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada está bien dentro del conocimiento del experto en la materia. En algunas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 2,0 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3,0 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 5,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, un inhibidor del punto de control se administra en una dosis en el intervalo de 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 2,5 a 5, de 2,5 a 10, de 2,5 a 20, de 2,5 a 30, de 2,5 a 40, de 2,5 a 50, de 2,5 a 60, de 2,5 a 70, de 2,5 a 80, de 2,5 a 90, de 2,5 a 100, de 3 a 5, de 3 a 10, de 3 a 20, de 3 a 30, de 3 a 40, de 3 a 50, de 3 a 60, de 3 a 70, de 3 a 80, de 3 a 90, de 3 a 100, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50, de 5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350 o 100 a 400 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control descrito en el presente documento puede administrarse a una dosis de aproximadamente 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 o 100 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, se administra un inhibidor de puntos de control en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, un inhibidor de puntos de control se administra en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg cada tres semanas para un total de cuatro dosis.

En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se administra en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 2,5 a 3, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 8, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 5 a 10, de 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 2,5 a 10, de 2,5 a 20, de 2,5 a 30, de 2,5 a 40, de 2,5 a 50, de 2,5 a 60, de 2,5 a 70, de 2,5 a 80, de 2,5 a 90, de 2,5 a 100, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50, de 5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 70 a 500, de 70 a 750, de 70 a 1000, de 70 a 1500, de 70 a 2000, de 70 a 3000, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 80 a 500, de 80 a 750, de 80 a 1000, de 80 a 1500, de 80 a 2000, de 80 a 3000, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 90 a 500, de 90 a 750, de 90 a 1000, de 90 a 1500, de 90 a 2000, de 90 a 3000, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350, de 100 a 400, de 100 a 500, de 100 a 600, de 100 a 700, de 100 a 800, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 100 a 1500, de 100 a 2000, de 100 a 2500, de 100 a 3000, de 100 a 3500, de 100 a 4000, de 200 a 500, de 200 a 700, de 200 a 1000, de 200 a 1500, de 200 a 2000, de 200 a 2500, de 200 a 3000, de 200 a 3500, de 200 a 4000, de 500 a 1000, de 500 a 1500, de 500 a 2000, de 500 a 2500, de 500 a 3000, de 500 a 3500 o de 500 a 4000 mg por

dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se administra en una cantidad de aproximadamente 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 o 5000 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg, 50 mg o 100 mg por dosis.

En algunas realizaciones, un inhibidor de PD-1 se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 20, de 2 a 30, de 2 a 40, de 2 a 50, de 2 a 60, de 2 a 70, de 2 a 80, de 2 a 90, de 2 a 100, de 2,5 a 3, de 2,5 a 3,5, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50, de 5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350 o de 100 a 400 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 se administra en una dosis de aproximadamente 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 o 100 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 se administra en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 se administra en una dosis de aproximadamente 2 mg/kg.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 1 a 150, de 1 a 200, de 1 a 250, de 1 a 300, de 1 a 500, de 2,5 a 3, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 8, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 2,5 a 20, de 2,5 a 30, de 2,5 a 40, de 2,5 a 50, de 2,5 a 60, de 2,5 a 70, de 2,5 a 80, de 2,5 a 90, de 2,5 a 100, de 2,5 a 200, de 2,5 a 250, de 2,5 a 300, de 2,5 a 500, de 3 a 10, de 3 a 20, de 3 a 30, de 3 a 40, de 3 a 50, de 3 a 60, de 3 a 70, de 3 a 80, de 3 a 90, de 3 a 100, de 3 a 200, de 3 a 250, de 3 a 300, de 3 a 500, de 5 a 10, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50, de 5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 70 a 500, de 70 a 750, de 70 a 1000, de 70 a 1500, de 70 a 2000, de 70 a 3000, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 80 a 500, de 80 a 750, de 80 a 1000, de 80 a 1500, de 80 a 2000, de 80 a 3000, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 90 a 500, de 90 a 750, de 90 a 1000, de 90 a 1500, de 90 a 2000, de 90 a 3000, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350, de 100 a 400, de 100 a 500, de 100 a 600, de 100 a 700, de 100 a 800, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 100 a 1500, de 100 a 2000, de 100 a 2500, de 100 a 3000, de 100 a 3500, de 100 a 4000, de 200 a 500, de 200 a 700, de 200 a 1000, de 200 a 1500, de 200 a 2000, de 200 a 2500, de 200 a 3000, de 200 a 3500, de 200 a 4000, de 500 a 1000, de 500 a 1500, de 500 a 2000, de 500 a 2500, de 500 a 3000, de 500 a 3500 o de 500 a 4000 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 10-30, de 10 a 50, de 10 a 80, de 10 a 100, de 10 a 125, de 10 a 150, de 10 a 175, de 10 a 200, de 10 a 250, de 10 a 300, de 10 a 400, de 20 a 50, de 20 a 100, de 20 a 125, de 20 a 150, de 20 a 175, de 20 a 200, de 20 a 250, de 20 a 300, de 20 a 400, de 30 a 50, de 30 a 80, de 30 a 100, de 30 a 125, de 30 a 150, de 30 a 175, de 30 a 200, de 30 a 250, de 30 a 300, de 30 a 400, de 40 a 50, de 40 a 80, de 40 a 100, de 40 a 125, de 40 a 150, de 40 a 175, de 40 a 200, de 40 a 250, de 40 a 300, de 40 a 400, de 50 a 80, de 50 a 100, de 50 a 125, de 50 a 150, de 50 a 175, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300 o 50 a 400 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab) se administra en una cantidad de aproximadamente 50 a 350 mg por dosis, de aproximadamente 100 a 300 mg por dosis o de aproximadamente 150 a 250 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab) se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-1 (por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab) se administra en una cantidad de aproximadamente 240 mg por dosis.

En algunas realizaciones, un inhibidor de PD-L1 se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 20, de 2 a 30, de 2 a 40, de 2 a 50, de 2 a 60, de 2 a 70, de 2 a 80, de 2 a 90, de 2 a 100, de 2,5 a 3, de 2,5 a 3,5, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50,5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 60 a 250, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350 o de 100 a 400 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 se administra en una dosis de aproximadamente 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 o 100 mg/kg de peso corporal.

En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 (por ejemplo, atezolizumab) se administra en una cantidad de aproximadamente 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 1 a 150, de 1 a 200, de 1 a 250, de 1 a 300, de 1 a 500, de 2,5 a 3, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 8, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 2,5 a 20, de 2,5 a 30, de 2,5 a 40, de 2,5 a 50, de 2,5 a 60, de 2,5 a 70, de 2,5 a 80, de 2,5 a 90, de 2,5 a 100, de 2,5 a 200, de 2,5 a 250, de 2,5 a 300, de 2,5 a 500, de 3 a 10, de 3 a 20, de 3 a 30, de 3 a 40, de 3 a 50, de 3 a 60, de 3 a 70, de 3 a 80, de 3 a 90, de 3 a 100, de 3 a 200, de 3 a 250, de 3 a 300, de 3 a 500, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50,5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 70 a 500, de 70 a 750, de 70 a 1000, de 70 a 1500, de 70 a 2000, de 70 a 3000, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 80 a 500, de 80 a 750, de 80 a 1000, de 80 a 1500, de 80 a 2000, de 80 a 3000, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 90 a 500, de 90 a 750, de 90 a 1000, de 90 a 1500, de 90 a 2000, de 90 a 3000, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350, de 100 a 400, de 100 a 500, de 100 a 600, de 100 a 700, de 100 a 800, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 100 a 1500, de 100 a 2000, de 100 a 2500, de 100 a 3000, de 100 a 3500, de 100 a 4000, de 200 a 500, de 200 a 700, de 200 a 1000, de 200 a 1500, de 200 a 2000, de 200 a 2500, de 200 a 3000, de 200 a 3500, de 200 a 4000, de 500 a 1000, de 500 a 1500, de 500 a 2000, de 500 a 2500, de 500 a 3000, de 500 a 3500 o de 500 a 4000 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 se administra en una cantidad de aproximadamente 500 a 1500, de 600 a 1500, de 700 a 1500, de 800 a 1500, de 900 a 1500, de 1000 a 1500 o de 1100 a 1300 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 se administra en una cantidad de aproximadamente 1200 mg por dosis.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) se administra en una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 1, de 0,5 a 2, de 0,5 a 3, de 0,5 a 4, de 0,5 a 5, de 0,5 a 6, de 0,5 a 7, de 0,5 a 8, de 0,5 a 9, de 0,5 a 10, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 1 a 6, de 1 a 7, de 1 a 8, de 1 a 9, de 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, de 2 a 7, de 2 a 8, de 2 a 9, de 2 a 10, de 2 a 20, de 2 a 30, de 2 a 40, de 2 a 50, de 2 a 60, de 2 a 70, de 2 a 80, de 2 a 90, de 2 a 100, de 2,5 a 3, de 2,5 a 3,5, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 3 a 4, de 3 a 5, de 3 a 6, de 3 a 7, de 3 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50,5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300 mg/kg del peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una dosis de aproximadamente 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 o 100 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-

4 se administra en una dosis inferior a 3 mg/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una dosis de aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 mg/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab) se administra en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg.

En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una cantidad de aproximadamente 1 a 10, de 1 a 20, de 1 a 30, de 1 a 40, de 1 a 50, de 1 a 60, de 1 a 70, de 1 a 80, de 1 a 90, de 1 a 100, de 1 a 150, de 1 a 200, de 1 a 250, de 1 a 300, de 1 a 500, de 2,5 a 3, de 2,5 a 4, de 2,5 a 5, de 2,5 a 6, de 2,5 a 7, de 2,5 a 8, de 2,5 a 9, de 2,5 a 10, de 2,5 a 20, de 2,5 a 30, de 2,5 a 40, de 2,5 a 50, de 2,5 a 60, de 2,5 a 70, de 2,5 a 80, de 2,5 a 90, de 2,5 a 100, de 2,5 a 200, de 2,5 a 250, de 2,5 a 300, de 2,5 a 500, de 3 a 10, de 3 a 20, de 3 a 30, de 3 a 40, de 3 a 50, de 3 a 60, de 3 a 70, de 3 a 80, de 3 a 90, de 3 a 100, de 3 a 200, de 3 a 250, de 3 a 300, de 3 a 500, de 5 a 10, de 5 a 10, de 5 a 20, de 5 a 30, de 5 a 40, de 5 a 50,5 a 60, de 5 a 70, de 5 a 80, de 5 a 90, de 5 a 100, de 7,5 a 10, de 7,5 a 20, de 7,5 a 30, de 7,5 a 40, de 7,5 a 50, de 7,5 a 60, de 7,5 a 70, de 7,5 a 80, de 7,5 a 90, de 7,5 a 100, de 10 a 10, de 10 a 20, de 10 a 30, de 10 a 40, de 10 a 50, de 10 a 60, de 10 a 70, de 10 a 80, de 10 a 90, de 10 a 100, de 10 a 150, de 10 a 200, de 20 a 30, de 20 a 40, de 20 a 50, de 20 a 60, de 20 a 70, de 20 a 80, de 20 a 90, de 20 a 100, de 20 a 150, de 20 a 200, de 30 a 40, de 30 a 50, de 30 a 60, de 30 a 70, de 30 a 80, de 30 a 90, de 30 a 100, de 30 a 150, de 30 a 200, de 40 a 50, de 40 a 60, de 40 a 70, de 40 a 80, de 40 a 90, de 40 a 100, de 40 a 150, de 40 a 200, de 40 a 300, de 50 a 60, de 50 a 70, de 50 a 80, de 50 a 90, de 50 a 100, de 50 a 150, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300, de 60 a 80, de 60 a 100, de 60 a 150, de 60 a 200, de 70 a 100, de 70 a 150, de 70 a 200, de 70 a 250, de 70 a 300, de 70 a 500, de 70 a 750, de 70 a 1000, de 70 a 1500, de 70 a 2000, de 70 a 3000, de 80 a 100, de 80 a 150, de 80 a 200, de 80 a 250, de 80 a 300, de 80 a 500, de 80 a 750, de 80 a 1000, de 80 a 1500, de 80 a 2000, de 80 a 3000, de 90 a 100, de 90 a 150, de 90 a 200, de 90 a 250, de 90 a 300, de 90 a 350, de 90 a 400, de 90 a 500, de 90 a 750, de 90 a 1000, de 90 a 1500, de 90 a 2000, de 90 a 3000, de 100 a 150, de 100 a 200, de 100 a 250, de 100 a 300, de 100 a 350, de 100 a 400, de 100 a 500, de 100 a 600, de 100 a 700, de 100 a 800, de 100 a 900, de 100 a 1000, de 100 a 1500, de 100 a 2000, de 100 a 2500, de 100 a 3000, de 100 a 3500, de 100 a 4000, de 200 a 500, de 200 a 700, de 200 a 1000, de 200 a 1500, de 200 a 2000, de 200 a 2500, de 200 a 3000, de 200 a 3500, de 200 a 4000, de 500 a 1000, de 500 a 1500, de 500 a 2000, de 500 a 2500, de 500 a 3000, de 500 a 3500 o de 500 a 4000 mg por dosis. En algunas realizaciones, el inhibidor de CTLA-4 se administra en una cantidad de aproximadamente 10-30, de 10 a 50, de 10 a 80, de 10 a 100, de 10 a 125, de 10 a 150, de 10 a 175, de 10 a 200, de 10 a 250, de 10 a 300, de 10 a 400, de 20 a 50, de 20 a 100, de 20 a 125, de 20 a 150, de 20 a 175, de 20 a 200, de 20 a 250, de 20 a 300, de 20 a 400, de 30 a 50, de 30 a 80, de 30 a 100, de 30 a 125, de 30 a 150, de 30 a 175, de 30 a 200, de 30 a 250, de 30 a 300, de 30 a 400, de 40 a 50, de 40 a 80, de 40 a 100, de 40 a 125, de 40 a 150, de 40 a 175, de 40 a 200, de 40 a 250, de 40 a 300, de 40 a 400, de 50 a 80, de 50 a 100, de 50 a 125, de 50 a 150, de 50 a 175, de 50 a 200, de 50 a 250, de 50 a 300 o 50 a 400 mg por dosis.

En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con la inmunoterapia en al menos un 1 %, un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 % o un 100 %. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con la inmunoterapia en al menos aproximadamente un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 % o un 100 %. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con la inmunoterapia en menos de aproximadamente un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 % o 100 %. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con la inmunoterapia en un intervalo aproximadamente del 1 % al 5 %, del 1 % al 10 %, del 1 % al 15 %, del 1 % al 20 %, del 1 % al 30 %, del 1 % al 40 %, del 1 % al 50 %, del 2,5 % al 10 %, del 2,5 % al 15 %, del 2,5 % al 20 %, del 2,5 % al 30 %, del 5 % al 10 %, del 5 % al 15 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 30 %,5 % al 40 %, del 10 % al 40 %, del 12,5 % al 40 %, del 5 % al 50 %, del 10 % al 50 %, del 12,5 % al 50 %, del 15 % al 50 %, del 17,5 % al 50 %, del 20 % al 50 %, del 25 % al 50 %, del 27,5 % al 50 %, del 30 % al 50 %, del 5 % al 60 %, del 10 % al 60 %, del 12,5 % al 60 %, del 15 % al 60 %, del 17,5 % al 60 %, del 20 % al 60 %, del 25 % al 60 %, del 27,5 % al 60 %, del 30 % al 60 %, del 35 % al 60 %, del 37,5 % al 60 %, del 40 % al 60 %, del 45 % al 70 % o del 50 % al 80 %.

En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la duración de los acontecimientos adversos de grado 3/4 relacionados con la inmunoterapia en aproximadamente un 1 %, un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 %, un 100 %, un 110 %, un 120 %, un 130 %, un 140 %,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 %, un 100 %, un 110 %, un 120 %, un 130 %, un 140 %, un 150 %, un 160 %, un 170 %, un 180 %, un 190 %, un 200 %, un 225 %, un 250 %, un 275 %, un 300 %, un 350 %, un

100 %, un 450 %, un 500 %, un 600 %, un 700 %, un 800 %, un 900 %, en 10 veces, en 11 veces, en 12 veces, en 13 veces, en 14 veces, en 15 veces o en 16 veces. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la duración del acontecimiento adverso de grado 3/4 relacionado con la inmunoterapia en más de un 1 %, un 2 %, un 3 %, un 4 %, un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 %, un 100 %, un 110 %, un 120 %, un 130 %, un 140 %, un 140.5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 %, un 100 %, un 110 %, un 120 %, un 130 %, un 140 %, un 150 %, un 160 %, un 170 %, un 180 %, un 190 %, un 200 %, un 225 %, un 250 %, un 275 %, un 300 %, un 350 %, un 400 %, un 450 %, un 500 %, un 600 %, un 700 %, un 800 %, un 900 %, en 10 veces, en 11 veces, en 12 veces, en 13 veces, en 14 veces, en 15 veces o en 16 veces. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la duración de un acontecimiento adverso de grado 3/4 relacionado con la inmunoterapia en menos de un 5 %, un 10 %, un 12,5 %, un 15 %, un 17,5 %, un 20 %, un 22,5 %, un 25 %, un 27,5 %, un 30 %, un 32,5 %, un 35 %, un 37,5 %, un 40 %, un 42,5 %, un 45 %, un 47,5 %, un 50 %, un 52,5 %, un 55 %, un 57,5 %, un 60 %, un 62,5 %, un 65 %, un 67,5 %, un 70 %, un 72,5 %, un 75 %, un 77,5 %, un 80 %, un 82,5 %, un 85 %, un 87,5 %, un 90 %, un 95 %, un 100 %, un 110 %, un 120 %, un 130 %, un 140 %, un 150 %, un 160 %, un 170 %, un 180 %, un 190 %, un 200 %, un 225 %, un 250 %, un 275 %, un 300 %, un 350 %, un 400 %, un 450 %, un 500 %, un 600 %, un 700 %, un 800 %, un 900 %, en 10 veces, en 11 veces, en 12 veces, en 13 veces, en 14 veces, en 15 veces o en 16 veces. En algunas realizaciones, el uso de plinabulina puede reducir la duración del acontecimiento adverso de grado 3/4 relacionado con la inmunoterapia en un intervalo aproximadamente del 5 % al 10 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 50 %, del 5 % al 60 %, del 5 % al 70 %, del 5 % al 80 %, del 5 % al 100 %, del 5 % a 2 veces, del 5 % a 5 veces, del 5 % a 15 veces, del 20 % a 10 veces o del 50 % al 500 %.

También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una afección inflamatoria cutánea o articular en un sujeto, en el que el procedimiento comprende la administración tópica de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita.

En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo o articular es la psoriasis. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo o articular es la artritis. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo o articular es la artritis reumatoide. En algunas realizaciones, el trastorno cutáneo o articular se selecciona entre la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la sarcoidosis, el lupus eritematoso sistémico o la dermatitis atópica.

También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en reumatismo articular crónico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica y esclerosis múltiple.

En algunas realizaciones, la plinabulina se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra por vía oral. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra por vía tópica.

También se describe la plinabulina para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o del asma en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad eficaz de plinabulina al sujeto que lo necesita a través de un inhalador.

### Composición y administración

Los procedimientos descritos en el presente documento pueden incluir la administración de una composición que comprende plinabulina. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir además uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable puede incluir Kollipor® HS 15 ((15)-hidroxiestearato de polietilenglicol). En algunas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable puede incluir Kollipor® EL, Kollipor® RH40, Kollipor® P 188, Kollipor® P 407 y Kollipor® F-68. En algunas realizaciones, el diluyente farmacéuticamente aceptable puede incluir propilenglicol. En algunas realizaciones, los diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden incluir Kollipor y propilenglicol. En algunas realizaciones, los diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden incluir Kollipor y propilenglicol, estando el Kollipor en aproximadamente el 40% en peso y el propilenglicol en aproximadamente el 60% en peso sobre el peso total de los diluyentes. En algunas realizaciones, la composición puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Algunas realizaciones se refieren a una formulación tópica, que comprende plinabulina en una concentración eficaz para inhibir la actividad de la PDE4 sin reducir la proliferación o densidad vascular.

La cantidad de plinabulina en la formulación tópica, cuando se aplica a la piel, uñas, pelo, manos o pies, es suficiente para producir un resultado farmacológico deseado ya sea de modo local en el lugar de aplicación o de modo sistémico como resultado del paso transdérmico de un principio activo en el material.

Algunas realizaciones se refieren a una formulación tópica, que comprende plinabulina en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0.1 % a aproximadamente el 10 % en peso de la formulación total. En algunas

realizaciones, la plinabulina se encuentra en una concentración en el intervalo aproximadamente del 0,05 % al 0,1 %, del 0,05 % al 0,2 %, del 0,05 % al 0,3 %, del 0,05 % al 0,4 %, del 0,05 % al 0,5 %, del 0,05 % al 1 %, del 0,05 % al 2 %, del 0,05 % al 3 %, del 0,05 % al 4 %, del 0,05 % al 5 %, del 0,05 % al 6 %, del 0,05 % al 7 %, del 0,05 % al 8 %, del 0,05 % al 9 %, del 0,05 % al 10 %, del 0,1 % al 0,2 %, del 0,1 % al 0,4 %, del 0,1 % al 0,5 %, del 0,1 % al 0,5 %.

5 0,05 % al 8 %, del 0,05 % al 9 %, del 0,05 % al 10 %, del 0,1 % al 0,2 %, del 0,1 % al 0,3 %, del 0,1 % al 0,4 %, del 0,1 % al 0,5 %, del 0,1 % al 1 %, del 0,1 % al 2 %, del 0,1 % al 3 %, del 0,1 % al 4 %, del 0,1 % al 5 %, del 0,1 % al 6 %, del 0,1 % al 7 %, del 0,1 % al 8 %, del 0,1 % al 9 %, del 0,1 % al 10 %, del 0,5 % al 1 %, del 0,5 % al 2 %, del 0,5 % al 3 %, del 0,5 % al 4 %, del 0,5 % al 5 %, del 0,5 % al 6 %, del 0,5 % al 7 %, del 0,5 % al 8 %, del 0,5 % al 9 %, del 0,1 % al 0,2 %, del 1 % al 2 %, del 1 % al 3 %, del 1 % al 4 %, del 1 % al 5 %, del 1 % al 6 %, del 1 % al 7 %, del

10 1 % al 8 %, del 1 % al 9 %, del 1 % al 10 %, del 2 % al 3 %, del 2 % al 4 %, del 2 % al 5 %, del 2 % al 6 %, del 2 % al 7 %, del 2 % al 8 %, del 2 % al 9 %, del 2 % al 10 %, del 3 % al 4 %, del 3 % al 5 %, del 3 % al 6 %, del 3 % al 7 %, del 3 % al 8 %, del 3 % al 9 %, del 3 % al 10 %, del 4 % al 5 %, del 4 % al 6 %, del 4 % al 7 %, del 4 % al 8 %, del 4 % al 9 %, del 4 % al 10 %, del 5 % al 6 %, del 5 % al 7 %, del 5 % al 8 %, del 5 % al 9 %, del 5 % al 10 %, del 6 % al 7 %, del 6 % al 8 %, del 6 % al 9 %, del 6 % al 10 %, del 7 % al 8 %, del 7 % al 9 %, del 7 % al 10 %, del 8 % al 9 %, del 9 % al 10 %, del 1 % al 20 % o del 5 % al 20 % en peso de la formulación total. En algunas realizaciones, la concentración de plinabulina está en el intervalo aproximadamente del 0,5 % al 2,5 %, del 1 % al 3 % o del 2 % al 4 % en peso de la formulación total. En algunas realizaciones, la plinabulina tiene una concentración de aproximadamente un 0,5 %, un 1 %, un 1,5 %, un 2 %, un 2,5 %, un 3 %, un 3,5 %, un 4 %, un 4,5 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 % o un 10 % en peso de la formulación total. En algunas realizaciones, la plinabulina tiene una concentración superior a aproximadamente un 0,5 %, un 1 %, un 1,5 %, un 2 %, un 2,5 %, un 3 %, un 3,5 %, un 4 %, un 4,5 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 % o un 10 % en peso de la formulación total. En algunas realizaciones, la plinabulina tiene una concentración inferior a aproximadamente un 2 %, un 2,5 %, un 3 %, un 3,5 %, un 4 %, un 4,5 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 % o un 10 % en peso de la formulación total. En algunas realizaciones, la plinabulina tiene una concentración de aproximadamente un 0,1 %, un 0,2 %, un 0,3 %, un 0,5 %, un 1 %, un 1,5 %, un 2 %, un 2,5 %, un 3 %, un 3,5 %, un 4 %, un 4,5 %, un 5 %, un 6 %, un 7 %, un 8 %, un 9 % o un 10 % en peso de la formulación total.

25 total.

En algunas realizaciones, la formulación tópica incluye uno o más ingredientes seleccionados entre vaselina blanca, propilenglicol, mono- y diglicéridos, parafina, hidroxitolueno butilado o edetato de calcio disódico. En algunas realizaciones, la formulación tópica incluye polioxil 15 hidroxistearato.

30 La formulación tópica puede incluir vehículos fluidos o semisólidos que pueden incluir, entre otros, polímeros, espesantes, tampones, neutralizantes, agentes quelantes, conservantes, tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, protectores solares y un disolvente o sistema mixto de disolventes. El disolvente o el sistema mixto de disolventes es importante para la formación porque es el principal responsable de la disolución del fármaco. Los mejores disolventes o sistemas mixtos de disolventes también son capaces de mantener

35 niveles clínicamente pertinentes del fármaco en solución a pesar de la adición de un disolvente deficiente a la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden elaborarse en una amplia diversidad de tipos de productos. Estos incluyen, entre otros, parches, lociones, cremas, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas, mousses, mascarillas, pomadas para los ojos, gotas para los ojos o los oídos, apósitos impregnados, toallitas, limpiadores, incluidos jabones, jabones corporales y champús, y productos de maquillaje, tales como bases,

40 coloretes, pintalabios y sombras de ojos, entre otros. Estos tipos de productos pueden comprender diversos tipos de sistemas portadores que incluyen, entre otros, partículas, nanopartículas y liposomas. La formulación puede seleccionarse para maximizar la administración en el lugar deseado del organismo. Las formulaciones también pueden incluir diversos colorantes convencionales, fragancias, espesantes, conservantes, humectantes, emolientes, lenitivos, excipientes solubilizantes, dispersantes, potenciadores de la penetración, agentes plastificantes, conservantes,

45 estabilizantes, demulsificantes, agentes humectantes, protectores solares, emulsionantes, humectantes, astringentes, desodorantes y similares, que pueden añadirse para proporcionar otros beneficios, tales como, por ejemplo, mejorar la sensación y/o el aspecto de la preparación tópica.

En algunas realizaciones, la formulación se presenta en forma de loción, crema, pomada, gel, emulsión o suspensión.

50 Las lociones, que son preparados que deben aplicarse sin fricción sobre la piel, las uñas, el pelo, la superficie de las garras o de los cascos, suelen ser preparados líquidos o semilíquidos en los que se dispersan sólidos, ceras o líquidos finamente divididos. Las lociones suelen contener agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para limitar y mantener el principio activo en contacto con la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o similares.

55 Las cremas que contienen el agente activo para su administración según la presente invención son emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases para cremas son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa suele estar compuesta por vaselina o un alcohol graso, tal como el alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa suele superar en volumen a la oleosa, aunque no necesariamente, y suele contener un humectante.

60 Las formulaciones en gel también pueden utilizarse en relación con la presente invención. Como sabrán apreciar quienes trabajan en el campo de la formulación tópica de fármacos, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en el líquido portador, que

suele ser acuoso, pero también puede ser un disolvente o una mezcla de disolventes. En diversas realizaciones, pueden utilizarse agentes gelificantes convencionales. En un ejemplo de realización, se utiliza celulosa o sus derivados. En un ejemplo de realización, se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa, tal como Methocel E4M. Otros agentes gelificantes son la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el acetato de celulosa, la etilcelulosa, la metilhidroxietilcelulosa, la hidroxietilcelulosa y la goma de celulosa. Los agentes gelificantes a base de celulosa, en concreto la hidroximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa, también son útiles en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, pueden utilizarse polímeros acrílicos reticulados, incluido el Carbolpol.

En una realización, la formulación de la invención es lo suficientemente viscosa como para formar un gel firme. En una realización, la viscosidad está en el intervalo de 25 000 a 300 000 cps (centipoise) o de 75 000 a 200 000 cps, según el análisis de Brookfield (LV).

Para facilitar la preparación, puede ser conveniente preparar una primera composición en gel, denominada en el presente documento gel rápido ("speed-gel"), que puede añadirse a los otros componentes en la formulación de una composición final para la administración tópica. Existen varias formulaciones posibles del gel rápido. Por ejemplo, puede prepararse un gel rápido mezclando organogel de lecitina (O.L), como una mezcla 1:1 (m/m) de lecitina y miristato de isopropilo, con aceite LID (una mezcla 1:1 [m/m] de O.L y docusato de sodio), disolviendo en esta mezcla más polvo de docusato de sodio y añadiendo a continuación urea acuosa.

Las pomadas, que son preparados semisólidos, suelen estar basadas en vaselina u otros derivados del petróleo. Tal como apreciará el experto en la materia, la base para pomada específica que se utilizará es la que proporcione un suministro óptimo del agente activo elegido para una formulación determinada y, preferentemente, también proporcione otras características deseadas, por ejemplo, emolencia o similares. Al igual que otros soportes o vehículos, una base para pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Tal como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases para pomadas pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas, bases emulsionables, bases en emulsión y bases hidrosolubles. Las bases oleaginosas para pomadas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas de origen animal e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Algunos ejemplos de bases oleaginosas para pomadas son la pomada blanca USP, la pomada amarilla NF, el ácido oleico USP, el aceite de oliva USP, la parafina USP, la vaselina NF, la vaselina blanca USP, la cera de esperma de ballena USP, el blanco de ballena sintético NF, el glicerito de almidón NF, la cera blanca USP y la cera amarilla USP. Las bases emulsionables para pomadas, también conocidas como bases absorbentes para pomadas, contienen poca o ninguna agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases en emulsión para pomadas son emulsiones de agua en aceite (W/O, por sus siglas en inglés) o emulsiones de aceite en agua (O/W, por sus siglas en inglés), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases hidrosolubles para pomadas preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de diverso peso molecular; de nuevo, puede remitirse a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para más información.

Las formulaciones útiles de la invención también abarcan aerosoles y pulverizaciones. Las pulverizaciones suelen proporcionar el ingrediente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede nebulizarse sobre la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas para su administración. Tales pulverizaciones incluyen aquellas formuladas para proporcionar la concentración de la solución de ingrediente activo al lugar de la administración tras su suministro, por ejemplo, la solución de pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otro líquido volátil similar en el que pueda disolverse el fármaco o el principio activo. Una vez aplicada a la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas, el vehículo se evapora, dejando el ingrediente activo concentrado en el lugar de la administración. Algunos ejemplos de la tecnología de aerosoles se describen en las patentes de EE. UU. n.ºs 6 682 716; 6 716 415; 6 716 417; 6 783 753; 7 029 658; y 7 033 575.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender vehículos o sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de tales vehículos incluyen, entre otros, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un emulsionante adecuado, que se refiere a un agente que potencia o facilita la mezcla y la suspensión de aceite en agua o agua en aceite. El agente emulsionante utilizado en el presente documento puede consistir en un único agente emulsionante o puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o una mezcla de dos o más de estos tensioactivos; se prefieren para su uso en el presente documento los emulsionantes no iónicos o aniónicos. Dichos agentes tensioactivos se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers", North American Edition, 1980 Annual, publicado por the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, EE. UU.

Los ejemplos de tensioactivos iónicos útiles incluyen caproato de sodio, caprilato de sodio, caprato de sodio, laurato de sodio, miristato de sodio, miristolato de sodio, palmitato de sodio, palmitoleato de sodio, oleato de sodio, ricinoleato de sodio, linoleato de sodio, linolenato de sodio, estearato de sodio, (dodecil) laurilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, ursodesoxicolato de sodio, quenodesoxicolato de sodio, tauroquenodesoxicolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, colilsarcosinato de sodio, N-metilttaurocolato de sodio, fosfoglicéridos de yema de huevo, lecitina de soja hidrogenada, dimiristoillectina, lecitina,



lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, cardiolipina, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, dietanolamina, fosfolípidos, polioxietileno-10 oleíl éter fosfato, productos de la esterificación de alcoholes grasos o de alcoholes grasos etoxilados con ácido o anhídrido fosfórico, éter carboxilatos (por oxidación del grupo OH terminal de los alcoholes grasos etoxilados), monoglicéridos succinilados, 5 estearilfumarato de sodio, hidrogenosuccinato de estearoilpropilenglicol, ésteres mono/diacetilados de ácido tartárico de mono- y diglicéridos, ésteres cítricos de mono- y diglicéridos, gliceril-lactoésteres de ácidos grasos, lactilatos de acilo, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato de sodio, estearoil-lactilato de sodio, sales de alginato, alginato de propilenglicol, alquilsulfatos etoxilados, alquilbenceno sulfonas, sulfonatos de alfa-olefina, isetonatos de acilo, tauratos de acilo, sulfonatos de alquil gliceril éter, octilsulfosuccinato de sodio, undecilenamida-MEA-sulfosuccinato de sodio, bromuro de hexadeciltrimamonio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, sales de alquilbencildimetilamonio, sales de diisobutilfenoxetoxidimetilbencilamonio, sales de alquilpiridinio, betaínas (trialquilglicina), laurilbetaina (N-lauril,N,N-dimetilglicina) y aminas etoxiladas (polioxietileno-15 coco amina). Para simplificar, anteriormente se indicaron los 10 contraiones habituales. Sin embargo, un experto en la materia apreciará que puede utilizarse cualquier contraión bioaceptable. Por ejemplo, aunque los ácidos grasos se muestran como sales de sodio, también pueden utilizarse otros contraiones catiónicos, tales como, por ejemplo, cationes de metales alcalinos o amonio. Las formulaciones de la invención pueden incluir uno o más de los tensioactivos iónicos anteriores.

Algunos alcoholes de alto peso molecular incluyen alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante, monoestearato de glicerilo y alcohol oleílico. Otros ejemplos son diestearato de etilenglicol, triestearato de sorbitán, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (SPAN 60), monolaurato de dietilenglicol, monopalmitato de sorbitán, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa (CRODESTA F-160), éter laurílico de polioxietileno (BRIJ 30), éter estearílico de polioxietileno (2) (BRIJ 72), éter estearílico de polioxietileno (21) (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), monolaurato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 20, polisorbato 20), monopalmitato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 40, polisorbato 40), 25 monoestearato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 60, polisorbato 60), monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (TWEEN 80, polisorbato 80), otros derivados polioxialquilénicos no iónicos de ésteres parciales de ácidos grasos de cadena larga de anhídrido de hexitol y oleato de sodio. En un ejemplo de realización, el emulsionante es octildodecanol. En un ejemplo de realización, se utiliza goma xantana o una mezcla de goma xantana. El colesterol y los derivados del colesterol también pueden emplearse en emulsiones de uso externo y para facilitar las emulsiones W/O.

Algunos agentes emulsionantes no iónicos adecuados son aquellos con una relación hidrolipófila (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para el sistema W/O y de 8 a 18 para el sistema O/W, según lo determinado por el procedimiento descrito por Paul L. Lindner en "Emulsions and Emulsion", editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, Nueva York, N.Y., 1974, páginas 188-190. En el presente documento, son más preferidos para su uso uno o más tensioactivos 35 no iónicos que producen un sistema que tiene una HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.

Los ejemplos de tales emulsionantes no iónicos incluyen, entre otros, "BRIJ 72", el nombre comercial de un éter estearílico de polioxietileno (2) con una HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre comercial de un éter estearílico de polioxietileno (21) con una HLB de 15,55; "Brij 30", denominación comercial de un éter laurílico de polioxietileno con una HLB de 9,7; "Polawax", denominación comercial de una cera emulsionante con una HLB de 8,0; "Span 60", 40 denominación comercial de un monoestearato de sorbitán con una HLB de 4,7; "Crodesta F-160", denominación comercial de un estearato de sacarosa con un HLB de 14,5. Todos estos materiales están disponibles en Ruger Chemicals Inc; Croda; ICI Americas, Inc; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 2,5 % en peso, preferentemente del 0,5 al 2,0%, más 45 preferentemente del 1,0% o del 1,8%. Preferentemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de esteareth 21 (aproximadamente un 1,8 %) y esteareth 2 (aproximadamente un 1,0 %).

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender emolientes adecuados. Los emolientes son materiales utilizados para prevenir o aliviar la sequedad, así como para proteger la piel, las uñas, el pelo, las garras o las pezuñas. Los emolientes útiles incluyen, entre otros, aceites de hidrocarburos, ceras, silicona, alcohol cetílico, 50 miristato de isopropilo, alcohol estearílico, alcohol oleílico, hidroxiestearato de octilo, glicerina, otros alcoholes grasos, incluidos alcoholes grasos de cadena corta o de longitud intermedia con una longitud de carbonos de hasta 18, triglicéridos de ácidos grasos de cadena corta o de longitud intermedia, ésteres, tales como los ésteres de ácidos grasos, lecitinas y compuestos polares afines, tales como la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina, el fosfatidilinositol, el ácido fosfatídico, la lisofosfatidilcolina, la lisofosfatidiletanolamina, la esfingomielina y similares. 55 Otros emolientes adecuados son los aceites de triglicéridos, tales como los aceites vegetales de germen de trigo, maíz, girasol, karité, ricino, almendra dulce, macadamia, albaricoque, soja, semilla de algodón, alfalfa, amapola, semilla de calabaza, sésamo, pepino, colza, aguacate, avellana, semilla de uva, semilla de grosella negra, onagra, mijo, cebada, quinoa, oliva, centeno, cártamo, nuez de la India, soja, palma, flor de la pasión o aceite de rosa mosqueta; triglicéridos del ácido caprílico/cáprico, tales como los comercializados con las marcas MIGLYOL® (Condea Chemie, Alemania) y CRODAMOL (Croda, Inc., Edison, N.J.); alcoholes grasos, tales como el alcohol caprílico, el alcohol laurílico, el alcohol miristílico, el alcohol cetílico y el alcohol estearílico; y ésteres grasos, tales como acetato de oleilo, benzoato de isotridecilo, sebacato de diisooctilo, miristato de isopropilo, octanoato de cetilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de hexilo, miristato de miristilo, oleato de decilo, dimetiloctanoato de hexildecilo,

lactato de cetilo, lactato de miristilo, acetato de lanolina, estearato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, 12-hidroxiestearato de colesterol, éster de ácidos grasos de dipentaeritritol y malato de isoestearilo. Se conoce una amplia diversidad de emolientes adecuados que pueden utilizarse en el presente documento. Véase, por ejemplo, Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2ª edición, vol. 1, pp. 32-43 (1972), y la patente de EE. UU. n.º 4 919934, de Deckner *et al.*, expedida el 24 de abril de 1990. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co, (Irvington, N.J.).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % a un 15 %, preferentemente de un 0,1 % a aproximadamente un 3,0 %, más preferentemente de un 0,5 %, un 1,0 % o un 2,5 % en peso. Preferentemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato isopropílico y alcohol estearílico en una proporción de 1/5/2. El emoliente también puede ser una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una proporción de 1/2.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender antioxidantes adecuados, sustancias que son conocidas por inhibir la oxidación. Los antioxidantes adecuados para su uso según la presente invención incluyen, entre otros, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato ascórbico, butilhidroxianisol, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-terc-butilfenol, ácido eritórbito, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, terc-butilhidroquinona y tocoferoles, tales como la vitamina E, y similares, incluidas las sales y los ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos. Lo más preferible es que el antioxidante sea hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles en Ruger Chemical Co, (Irvington, N.J.). Los antioxidantes que pueden incorporarse a las formulaciones de la invención incluyen antioxidantes naturales preparados a partir de extractos de plantas, tales como extractos de aloe vera; aguacate; manzanilla; equinácea; ginkgo biloba; ginseng; té verde; brezo; jojoba; lavanda; hierba limón; regaliz; malva; avena; menta; hierba de San Juan; sauce; gaulteria; trigo silvestre; extracto de ñame; extractos marinos; y mezclas de los mismos.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente es de aproximadamente un 0,001 % a un 0,5 % en peso, preferentemente de un 0,05 % a aproximadamente un 0,5 % en peso, más preferentemente un 0,1 %.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos que se añaden a una formulación farmacéutica para actuar como agente antimicrobiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica por ser eficaces y aceptables en formulaciones parenterales se encuentran el cloruro de benzalconio, el bencetonio, la clorohexidina, el fenol, el m-cresol, el alcohol bencílico, el metilparabeno, el propilparabeno y otros parabenos, el clorobutanol, el o-cresol, el p-cresol, el clorocresol, el nitrato fenilmercúrico, el timerosal, el ácido benzoico y diversas mezclas de los mismos. Véase, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., *Develop. Biol. Standard*, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basilea). Preferentemente, el conservante se selecciona entre metilparabeno, propilparabeno y sus mezclas. Estos materiales están disponibles en Inolex Chemical Co (Filadelfia, Pa.) o Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un conservante, la cantidad total de conservante presente es de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 0,5 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,1 % a un 0,5 %, más preferentemente de aproximadamente un 0,03 % a aproximadamente un 0,15 %. Preferentemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una proporción de 5/1. Cuando se utiliza alcohol como conservante, la cantidad suele ser del 15 % al 20 %.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no atraviesen una bicapa lipídica. Algunos ejemplos de agentes quelantes adecuados son el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y el ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinoleína-N,N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferentemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Un agente quelante puede comprender sales de los anteriores, tales como el edetato de disodio, por ejemplo. Estos materiales están disponibles en Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente es de aproximadamente un 0,005 % a un 2,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,05 % a aproximadamente un 0,5 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un 0,1 % en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes neutralizantes adecuados utilizados para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de agentes neutralizantes son, entre otros, la trolamina, la trometamina, el hidróxido de sodio, el ácido clorhídrico, el carbonato de sodio, el ácido cítrico, el ácido acético y sus correspondientes ácidos o bases. Dichos materiales están disponibles en Spectrum Chemicals (Gardena, California).

Quando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente es de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente de un 0,1 % en peso a aproximadamente un 5,0 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente un 1,0 % en peso. El agente neutralizante suele añadirse en la cantidad necesaria para que la formulación alcance el pH deseado. En una realización, el pH es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0. En una realización, el pH es de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 4,0.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender agentes espesantes o aumentadores de viscosidad adecuados. Estos componentes son compuestos difusibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímeros mediante la interacción del agente con el polímero. Por ejemplo, pueden usarse CARBOPOL ULTREZ 10, poli(metacrilato) de metilo (PMMA) y sílice pirógena como agentes de aumento de la viscosidad. Estos materiales están disponibles en Noveon Chemicals, Cleveland, Ohio. Otros ejemplos de espesantes son los monoglicéridos y los alcoholes grasos, los ésteres de ácidos grasos de alcoholes que tienen entre 3 y 16 átomos de carbono. Los ejemplos de monoglicéridos adecuados son el monoestearato de glicerilo y el monopalmitato de glicerilo. Los ejemplos de alcoholes grasos son el alcohol cetílico y el alcohol estearílico. Algunos ejemplos de ésteres adecuados son el estearato de miristilo y el estearato de cetilo. El monoglicérido también actúa como emulsionante auxiliar. Otros emolientes o materiales oleaginosos que pueden emplearse son la vaselina, el monooleato de glicerilo, el alcohol miristílico y el palmitato de isopropilo. En una realización, el espesante se utiliza combinado con un agente emulsionante.

Quando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente de aumento de la viscosidad, la cantidad total de agente de aumento de la viscosidad presente es de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 5,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 1,0 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente un 0,4 % a aproximadamente un 0,6 % en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un agente disgregante, incluido el almidón, por ejemplo, un almidón natural, tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o Amijele®, o almidón glicolato de sodio, tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa, tal como un producto de madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como la carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), la carboximetilcelulosa reticulada o la croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado, tal como el almidón glicolato de sodio; un polímero reticulado, tal como la crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; un alginato, tal como el ácido alginico o una sal del ácido alginico, tal como el alginato de sodio; una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma, tal como agar, guar, garrofin, karaya, pectina o tragacanto; almidón glicolato de sodio; bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina, tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; laurilsulfato de sodio; laurilsulfato de sodio combinado con almidón; y similares.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender potenciadores de la penetración ungueal adecuados. Algunos ejemplos de potenciadores de la penetración ungueal son los compuestos de mercaptano, los sulfitos y bisulfitos, los agentes queratolíticos y los tensioactivos. Los potenciadores de la penetración ungueal adecuados para su uso en la invención se describen con mayor detalle en Malhotra *et al.*, J. Pharm. Sci., 91: 2, 312).

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un agente antiespumante y antiblanqueante que aumenta la elegancia de la crema o loción e inhibe la formación de un aspecto blanco jabonoso al frotar la crema o loción sobre la piel. Un ejemplo de dicho material incluye el fluido de silicona. Otros agentes antiespumantes son la simeticona, el poliglicol y el sesquioleato de sorbitán.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender un agente postespumante. Por "postespumante" se entiende un gel que sigue siendo gel cuando se expulsa de un recipiente, pero que se espuma después de extenderlo sobre la piel. Los agentes postespumantes incluyen hidrocarburos alifáticos saturados que tienen de 4 a 6 átomos de carbono, tales como butano, pentano y hexano (en concreto, opentano e isobuteno). Otros agentes postespumantes adecuados son los hidrocarburos parcial o totalmente halogenados, tales como el triclorofluoroetano. También pueden utilizarse mezclas de propelentes de hidrocarburos alifáticos y halogenados, o agentes postespumantes. Los agentes postespumantes generalmente adecuados son aquellas sustancias que tienen una baja solubilidad en agua, por ejemplo, menos de aproximadamente 20 ml de gas en 100 gramos de agua a una atmósfera y 20 °C.

Las composiciones farmacéuticas tópicas también pueden comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluta) para disolverse en cualquier sustancia líquida (disolvente) depende de las propiedades físicas del soluto y del disolvente. Cuando los solutos y los disolventes tienen propiedades físicas similares, la solubilidad del soluto en el disolvente será máxima. Esto da lugar a la idea tradicional de que "lo semejante disuelve lo semejante". Los disolventes pueden caracterizarse, en un extremo, como aceites lipófilos no polares, mientras que, en el otro extremo, como disolventes hidrófilos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por medio de interacciones de Van der Waals, mientras que el agua y otros disolventes hidrófilos disuelven sustancias polares mediante interacciones iónicas, dipolares o de enlace de hidrógeno. Todos los disolventes pueden enumerarse a lo largo de un continuo que va desde los menos polares, es decir, los hidrocarburos,

tales como el decano, hasta el disolvente más polar, que es el agua. Un soluto tendrá su mayor solubilidad en disolventes de polaridad equivalente. Así, para los fármacos que tienen una solubilidad mínima en agua, los disolventes menos polares proporcionarán una mejor solubilidad con el disolvente que tenga una polaridad casi equivalente al soluto que proporciona la solubilidad máxima. La mayoría de los fármacos tienen una polaridad intermedia, por lo que experimentan una solubilidad máxima en disolventes, tales como el propilenglicol o el etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo, el 8 % (p/p)) que en agua (por ejemplo, el 0,1 % (p/p)), la adición de agua al propilenglicol debería disminuir la cantidad máxima de solubilidad del fármaco para la mezcla de disolventes en comparación con el propilenglicol puro. La adición de un disolvente deficiente a un disolvente excelente disminuirá la solubilidad máxima de la mezcla en comparación con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.

Cuando los compuestos se incorporan a formulaciones tópicas, la concentración del principio activo en la formulación puede estar limitada por la solubilidad del principio activo en el disolvente y/o vehículo elegido. Los fármacos no lipófilos suelen presentar una solubilidad muy baja en disolventes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos de la invención en agua es inferior al 0,00025 % p/p. La solubilidad de los mismos compuestos de la invención puede ser inferior a aproximadamente el 2 % p/p en propilenglicol o miristato de isopropilo.

Los ejemplos de excipientes solubilizantes incluyen ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácidos grasos de PEG, mezclas de monoésteres y diésteres de ácidos grasos de PEG, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y glicerol, productos de la transesterificación de alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerizados, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, mezclas de ésteres de propilenglicol-ésteres de glicerol, mono- y diglicéridos, esteroides y derivados de esteroides, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, éteres alquílicos de polietilenglicol, ésteres de azúcares, alquilfenoles de polietilenglicol, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores, tensioactivos iónicos, ésteres de tocoferol y ésteres de esteroles. En una realización de la presente invención, el hidroxistearato de etilhexilo es el disolvente utilizado para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En una realización de la presente invención, el éter monoetílico de dietilenglicol ("diethylene glycol monoethyl ether", DGME) es el disolvente utilizado para disolver los compuestos aquí descritos. En una realización de la presente invención, el éter monoetílico de dietilenglicol (DGME) es el disolvente utilizado para disolver un compuesto de la invención. Se cree que los compuestos de la invención útiles en la presente formulación tienen una solubilidad de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso en DGME. En otra realización, se utiliza un sistema codisolvente de agua y DGME para disolver los compuestos descritos en el presente documento. En otra realización, se utiliza un sistema codisolvente de agua y DGME para disolver un compuesto de la invención. La capacidad disolvente del DGME disminuye cuando se añade agua; sin embargo, el sistema codisolvente de DGME/agua puede diseñarse para mantener la concentración deseada de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % p/p de principio activo. Preferentemente, el principio activo está presente entre un 0,5 % y un 3 % p/p, y más preferentemente en un 1 % p/p en las formulaciones tópicas aplicadas. Dado que el DGME es menos volátil que el agua, al evaporarse la formulación tópica tras su aplicación, el principio se vuelve más soluble en la formulación en crema. Esta mayor solubilidad reduce la probabilidad de una biodisponibilidad reducida causada por la precipitación del fármaco en la superficie de la piel, uñas, pelo, garras o pezuñas.

En una realización, el vehículo es lipófilo. Los materiales lipófilos incluyen materiales oleaginosos, tales como vaselina, aceite mineral espesado o gelificado con polietileno, ceras de parafina de alto peso molecular, mono- y diglicéridos de ácidos grasos gelificados con ácidos grasos de alto peso molecular o complejo de poliamida de hidroxistearato, isoestearato de propilenglicol o alcohol isoestearílico gelificado con ácidos grasos de alto peso molecular, y mezclas de los mismos.

Se pueden utilizar técnicas de formulación farmacéutica convencionales para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, tales como las que se divulgan en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). En consecuencia, algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de plinabulina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma; y (b) un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Además de la vía tópica de administración, algunas realizaciones incluyen la administración a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que tienen utilidades similares, incluidas, entre otras, por vía oral, sublingual, bucal, subcutánea, intravenosa, intranasal, intradérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes como los que se utilizan habitualmente en la técnica. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por

ejemplo, en Gilman *et al.* (eds.) (1990); Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª ed., Pergamon Press.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden actuar como vehículos farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y la fécula de patata; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa de sodio, la etilcelulosa y la metilcelulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; el sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de teobroma; polioles, tales como el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; ácido algínico; emulgentes, tales como los TWEEN; agentes humectantes, tales como el laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes para la elaboración de comprimidos, estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua apirógena; solución salina isotónica; y soluciones de tampón fosfato.

Las composiciones descritas en el presente documento se suministran preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. Tal como se utiliza en el presente documento, una "forma farmacéutica unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto o una composición que es adecuada para su administración a un animal, preferentemente un sujeto mamífero, en una sola dosis, de acuerdo con la buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una forma farmacéutica única o unitaria no implica que la forma farmacéutica se administre una vez al día o una vez por tanda de tratamiento. Dichas formas farmacéuticas se contemplan para ser administradas una, dos, tres o más veces al día y pueden ser administradas como infusión durante un período de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 a 6 horas), o administradas como infusión continua, y pueden ser administradas más de una vez durante una tanda de tratamiento, aunque no se excluye específicamente una única administración. El experto reconocerá que la formulación no contempla específicamente todo la tanda de tratamiento y tales decisiones se dejan para los expertos en la materia del tratamiento en lugar de la formulación.

Algunas realizaciones incluyen composiciones en cualquiera de una diversidad de formas adecuadas para una diversidad de vías de administración, por ejemplo, para la administración oral, sublingual, bucal, nasal, rectal, intradérmica, ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular u otras vías parentales de administración. El experto apreciará que las composiciones orales y nasales incluyen composiciones que se administran por inhalación, y que se elaboran utilizando las metodologías disponibles. En función de la vía concreta de administración deseada, se puede utilizar una diversidad de vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrótopos, agentes tensioactivos y sustancias encapsulantes. Pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto o la composición. La cantidad de vehículo empleada junto con el compuesto o la composición es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para preparar formas farmacéuticas útiles en los procedimientos descritos en el presente documento se describen en las siguientes referencias: *Modern Pharmaceutics*, 4ª edición, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002); Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1989); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 8ª edición (2004).

Se pueden utilizar diversas formas farmacéuticas orales, incluidas formas sólidas, tales como comprimidos, cápsulas (por ejemplo, cápsula de gel líquido y cápsula de gel sólido), gránulos y polvos a granel. Los comprimidos pueden ser prensados, triturados, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de película o comprimidos múltiples, que contienen aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes fundentes. Las formas farmacéuticas orales líquidas incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones acuosas reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes fundentes, agentes colorantes y agentes aromatizantes adecuados.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas farmacéuticas unitarias para la administración peroral son bien conocidos en la técnica. Los comprimidos suelen incluir adyuvantes convencionales compatibles farmacéuticamente compatibles como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes, tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Para mejorar las características de fluidez de la mezcla de polvos se pueden utilizar deslizantes, tales como el dióxido de silicio. Pueden añadirse agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para mejorar el aspecto. Los edulcorantes y los agentes aromatizantes, tales como el aspartamo, la sacarina, el mentol, la menta, la sacarosa y los sabores frutales, son adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden generalmente uno o más diluyentes sólidos divulgados anteriormente. La selección de los componentes del vehículo depende de consideraciones secundarias, tales como el sabor, el coste y la estabilidad de almacenamiento, que no son críticas y que pueden ser fácilmente realizadas por un experto en la materia.

Las composiciones perorales también incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones líquidas y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos

en la técnica. Los componentes habituales de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones son el etanol, el glicerol, el propilenglicol, el polietilenglicol, la sacarosa líquida, el sorbitol y el agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión habituales incluyen la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, el AVICEL RC-591, el tragacanto y el alginato de sodio; los agentes humectantes habituales incluyen la lecitina y el polisorbato 80; y los conservantes habituales incluyen el metilparabeno y el benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales también pueden contener uno o más componentes, tales como los edulcorantes, los agentes aromatizantes y los colorantes mencionados anteriormente.

Dichas composiciones también pueden ser recubiertas por procedimientos convencionales, generalmente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de tal manera que la composición en cuestión sea liberada en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para extender la acción deseada. Tales formas farmacéuticas suelen incluir, entre otros, uno o más de ftalato acetato de celulosa, poli(ftalato acetato de vinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir opcionalmente otros principios activos farmacológicos.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos en cuestión incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones suelen incluir una o varias sustancias de relleno solubles, como la sacarosa, el sorbitol y el manitol, y aglutinantes, tales como la goma arábiga, la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes mencionados anteriormente.

Una composición líquida, formulada para un uso oftálmico, está formulada de manera que pueda ser administrada en el ojo. La comodidad puede maximizarse en la medida de lo posible, aunque a veces las consideraciones de formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad menos óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido puede formularse de forma que sea tolerable para el paciente para su uso tópico oftálmico. Además, un líquido oftálmico aceptable puede estar envasado para un solo uso o contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones o los medicamentos se preparan a menudo utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas pueden mantenerse preferentemente a un pH cómodo con un sistema tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales y farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, el Tween 80. Asimismo, en las preparaciones oftálmicas divulgadas en el presente documento pueden utilizarse diversos vehículos útiles. Estos vehículos incluyen, entre otros, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, entre otros, sales, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado y oftálmicamente aceptable.

Pueden utilizarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre que el preparado resultante sea oftalmológicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. En consecuencia, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

Los antioxidantes oftálmicamente aceptables incluyen, entre otros, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en los preparados oftálmicos son los agentes quelantes. Un agente quelante útil es el edetato de disodio (EDTA), aunque también pueden utilizarse otros agentes quelantes en lugar de éste o junto con él.

Para la administración intravenosa, las composiciones descritas en el presente documento pueden disolverse o dispersarse en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o dextrosa. Se pueden incluir excipientes adecuados para lograr el pH deseado, incluidos, entre otros, NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico. En varias realizaciones, el pH de la composición final oscila entre 2 y 8, o preferentemente entre 4 y 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de sodio de acetona, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados que se encuentran en la composición intravenosa final pueden ser los fosfatos de sodio o de potasio, el ácido cítrico, el ácido tartárico, la gelatina y los hidratos de carbono, tales como la dextrosa, el manitol y el dextrano. Otros excipientes aceptables se describen en Powell, *et al.*, *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J. Pharm. Sci. and Tech., 1998, 52 238-311; y Nema *et al.*, *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future*

Directions, PDA J. Pharm. Sci. and Tech., 2011, 65, 287-332. También pueden incluirse agentes antimicrobianos para conseguir una solución bacteriostática o fungistática, entre los que se incluyen, entre otros, el nitrato fenilmercúrico, el timerosal, el cloruro de bencetonio, el cloruro de benzalconio, el fenol, el cresol y el clorobutanol.

Las composiciones para la administración intravenosa pueden proporcionarse a los cuidadores en forma de uno más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado, tal como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. En otras realizaciones, las composiciones se suministran en solución lista para ser administrada por vía parenteral. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye aún más antes de la administración. En las realizaciones que incluyen la administración de una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y otro agente, la combinación puede proporcionarse a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes pueden administrarse por separado.

El período de administración puede ser un ciclo de tratamiento de varias semanas, siempre y cuando la inflamación permanezca bajo control y el régimen sea tolerado clínicamente. En algunas realizaciones, puede administrarse una dosis única de plinabulina u otro agente terapéutico una vez a la semana, y preferentemente una vez en cada uno de los días 1 y 8 de un ciclo de tratamiento de tres semanas (21 días). En algunas realizaciones, puede administrarse una dosis única de plinabulina u otro agente terapéutico una vez a la semana durante dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, cinco semanas, seis semanas, siete semanas u ocho semanas, preferentemente el primer día de cada semana. En algunas realizaciones, una dosis única de plinabulina u otro agente terapéutico puede administrarse una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana o a diario durante un ciclo de tratamiento de una, dos, tres, cuatro o cinco semanas. La administración puede ser en el mismo día o en diferentes días de cada semana del ciclo de tratamiento.

En algunas realizaciones, la pauta de administración de plinabulina puede ser el mismo que la del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, la pauta de administración de plinabulina puede ser diferente de la del inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, la plinabulina y el inhibidor de puntos de control (por ejemplo, nivolumab) se administran cada dos semanas (por ejemplo, los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días). En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control (por ejemplo, nivolumab) se administra los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días, y la plinabulina se administra los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la plinabulina y el inhibidor de puntos de control (por ejemplo, pembrolizumab) se administran cada tres semanas (por ejemplo, los días 1 y 22 de un ciclo de 42 días). En algunas realizaciones, cuando la plinabulina se utiliza combinada con el primer y segundo inhibidor de puntos de control, la plinabulina se administra siguiendo la misma pauta y en el mismo día de la administración del primer inhibidor de puntos de control, mientras que el primer inhibidor de puntos de control (por ejemplo, nivolumab a 1 mg/kg) y la plinabulina se coadministran una vez cada 3 semanas en 4 dosis, seguidas de la administración de un segundo inhibidor puntos de control (por ejemplo, ipilimumab) el mismo día, y luego el primer inhibidor de puntos de control (por ejemplo, nivolumab a 240 mg por dosis) y la plinabulina se coadministran cada dos semanas en dos dosis sin el segundo inhibidor de puntos de control. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra antes del primer inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra poco después (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, 1 hora, 2 horas o 4 horas) de la administración del primer inhibidor de puntos de control inmunitario. En algunas realizaciones, la plinabulina se administra simultáneamente con el primer inhibidor de puntos de control inmunitario.

El ciclo de tratamiento puede repetirse siempre que el régimen sea tolerado clínicamente. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento se repite durante n veces, siendo n un número entero en el intervalo de 2 a 30. En algunas realizaciones, n es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas realizaciones, puede comenzar un nuevo ciclo de tratamiento inmediatamente después de la finalización del ciclo de tratamiento anterior. En algunas realizaciones, un nuevo ciclo de tratamiento puede comenzar un período de tiempo después de la finalización del ciclo de tratamiento anterior.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

La plinabulina fue probada usando ensayos de fosfodiesterasa, incluidos los ensayos de PDE3, PDE4, y PDE5. La fuente para los ensayos de PDE3 y PDE5 fueron plaquetas humanas y, para el ensayo de PDE4, fueron células U937 humanas. El sustrato para los tres ensayos fue 1,01 UM [H]AMPc + AMPc. Para los tres ensayos, el tiempo de preincubación fue de 15 minutos, el tiempo de incubación fue de 20 minutos y la temperatura de preincubación e incubación fue de 25 °C. El procedimiento de cuantificación implica la cuantificación de [<sup>3</sup>H]adenosina, y el criterio significativo se fijó para un 50 % de estimulación o inhibición máxima. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Bioensayo de fosfodiesterasa

	n	Concentración de plinabulina	% de inhibición
PDE3	2	10 $\mu$ m	7
PDE4	2	10 $\mu$ m	77
PDE5	2	10 $\mu$ m	25

Tal como se muestra en la tabla 1, la plinabulina mostró una mejor actividad de inhibición contra la PDE4 que contra las otras PDE3 y PDE5.

## 5 Ejemplo 2

Los pacientes recibieron un tratamiento con docetaxel más plinabulina (DN) o docetaxel solo (75 mg/m<sup>2</sup>) (D). Se investigaron dos cohortes de dosificación:

- 1) Cohorte de dosis de 30 mg/m<sup>2</sup>: los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir docetaxel más plinabulina a 30 mg/m<sup>2</sup> (grupo DN 30 mg/m<sup>2</sup>) o docetaxel solo (grupo D);
- 2) Cohorte de dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>: los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir docetaxel más plinabulina a 20 mg/m<sup>2</sup> (grupo DN 20 mg/m<sup>2</sup>) o docetaxel solo (grupo D).

### Pauta de administración

Los pacientes recibieron el tratamiento en el día 1 y el día 8 en ciclos de 3 semanas. El tratamiento del día 1 consistió en la administración de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> mediante infusión intravenosa (i.v.) durante 1 hora, seguida 2 horas más tarde (desde el momento en que comenzó la infusión de docetaxel) de placebo (grupo D) o plinabulina 30 mg/m<sup>2</sup> o 20 mg/m<sup>2</sup> (grupo DN) administrada mediante infusión intravenosa (i.v.) durante 30 minutos. Se administró dexametasona oral (16 mg) el día anterior, el mismo día y el día siguiente a la infusión de docetaxel (día 1). El tratamiento del día 8 consistió en placebo (grupo D) o plinabulina 30 mg/m<sup>2</sup> o 20 mg/m<sup>2</sup> (grupo DN) administrada mediante infusión intravenosa (i.v.) durante 30 minutos.

En pacientes que presenten acontecimientos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el fármaco de grado > 2 (excepto alopecia, anorexia y fatiga) según el CTCAE (v3.0), el tratamiento puede retrasarse hasta que el acontecimiento adverso haya vuelto a < grado 1. Las pruebas de laboratorio de seguridad cumplieron los siguientes criterios antes del tratamiento con docetaxel al inicio de cada ciclo posterior: AST  $\leq 2,5 \times$  ULN, ALT  $\leq 2,5 \times$  ULN ( $\leq 1,5 \times$  ULN si la fosfatasa alcalina es  $\geq 2,5 \times$  ULN); bilirrubina  $\leq$  ULN; hemoglobina  $\geq 9$  g/dl, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se aplicaron reducciones de dosis a los pacientes que presentaron toxicidades graves recurrentes o específicas.

La dosis inicial de plinabulina fue de 30 mg/m<sup>2</sup> o 20 mg/m<sup>2</sup>. Los ajustes de dosis dependieron de los acontecimientos adversos observados. El volumen de administración varió en función de la dosis asignada y de la superficie corporal del paciente. La formulación clínica se suministró como solución concentrada en Solutol® HS-15 al 40 %/propilenglicol al 60 % en viales ámbar que contenían 80 mg de fármaco en 20 ml (4 mg/ml) y se almacenaron a temperatura ambiente. Cada vial estaba destinado a un solo uso. El volumen correcto de fármaco (a una concentración de 4 mg/ml en el vial) se diluyó en dextrosa al 5 % en agua (D5W) a una dilución de 1:20 y se administró por vía intravenosa de modo periférico o central. El tiempo de infusión puede aumentarse según indicación clínica del promotor. La plinabulina y el placebo deben administrarse en las 6 horas siguientes a la dilución.

La dosis inicial de docetaxel fue de 75 mg/m<sup>2</sup>. Los ajustes de dosis dependieron de los acontecimientos adversos observados. La administración se llevó a cabo con una infusión intravenosa de 1 hora según el protocolo institucional en la dosis prescrita por este protocolo de ensayo clínico. Se administró dexametasona oral (16 mg) el día anterior, el mismo día y el día siguiente a la infusión de docetaxel (día 1). Se utilizó un régimen similar de premedicación con corticosteroides de acuerdo con las prácticas institucionales locales. La dosis de dexametasona u otro corticosteroide se redujo de modo adecuado en los pacientes que ya utilizaban corticosteroides.

Evaluaciones de referencia: (en los 14 días siguientes al inicio del tratamiento, es decir, del día - 14 al 1) Exploración física, constantes vitales, estado funcional ECOG, uso de medicación concomitante, pruebas de laboratorio de seguridad.

Fase de tratamiento: Se realizaron evaluaciones de seguridad (incluido un examen físico completo) antes de la infusión del fármaco del estudio. Se realizaron evaluaciones de seguridad (incluido un examen físico completo) antes de cada ciclo posterior (2+). Además, se evaluó lo siguiente: Se realizó un hemograma con diferencial/plaquetas y una



bioquímica clínica hasta 72 horas antes del día 1 de cada ciclo; se realizó una evaluación adicional en el ciclo 1/día 15; se tomaron las constantes vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura) en los días de infusión inmediatamente antes y después de cada infusión del fármaco en estudio y a los 30 y 60 minutos después de la última infusión en el primer ciclo. Durante los ciclos posteriores, se tomaron las constantes vitales antes y después de cada infusión durante el examen físico.

La evaluación de la respuesta al tratamiento tuvo lugar durante el periodo de descanso del segundo ciclo (y aproximadamente cada 2 ciclos a partir de entonces).

El tratamiento continuó hasta que hubo pruebas de enfermedad progresiva, acontecimientos adversos inaceptables relacionados con el tratamiento, y entonces el estudio se concluyó, o el paciente fue retirado del estudio (ya sea debido a la retirada del consentimiento o por el criterio del investigador).

**EVALUACIONES DE SEGURIDAD:** Acontecimientos adversos declarados espontáneamente por los pacientes o constatados durante la exploración física, las constantes vitales, el estado funcional ECOG y las pruebas de laboratorio. Los resultados de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) relacionados con la dexametasona se muestran en la tabla 2. La figura 1 ilustra el porcentaje de pacientes que presentan efectos relacionados con los esteroides con la administración de plinabulina.

Tabla 2. Distribución de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento relacionados con la dexametasona

	Cohorte de 30 mg/m <sup>2</sup>		Cohorte de 20 mg/m <sup>2</sup>	
	Grupo DN (N = 50)	Grupo D (N = 55)	Grupo DN (N = 40)	Grupo D (N = 18)
Número de pacientes (%)	25 (50 %)	17 (30,9 %)	15 (37,5 %)	5 (27,8 %)
D = docetaxel, DN = docetaxel = plinabulina; AAET = acontecimiento adverso emergente del tratamiento				

La figura 1 demostró que la plinabulina causó un aumento dependiente de la dosis en los acontecimientos adversos relacionados con esteroides (dexametasona). Los acontecimientos adversos relacionados con los esteroides en los pacientes que recibieron plinabulina 30 mg/m<sup>2</sup> fueron estadísticamente más significativos ( $p = 0,026$ ) que en los pacientes que no recibieron plinabulina. Los resultados sugirieron que el efecto inhibitorio de la PDE4 de la plinabulina puede traducirse en un efecto farmacológico importante de la PDE4.

### Ejemplo 3

Se estudiaron los efectos de la plinabulina en los AA relacionados con la inmunidad con la combinación de nivolumab/plinabulina. En los dos estudios de fase 1 en pacientes con CPNM, se inscribieron hasta la fecha un total de 10 pacientes que recibieron nivolumab (240 mg o 3 mg/kg) combinado con plinabulina 13,5 mg/m<sup>2</sup> (n = 3) o 20 mg/m<sup>2</sup> (n = 5) o 30 mg/m<sup>2</sup> (n = 2). Dos pacientes habían desarrollado AA-RI de grado 1 o 2, sin necesidad de tratamiento con corticoides. No se observaron AA-RI de grado 3/4. Los resultados del estudio demostraron que la plinabulina es un potente inhibidor de la PDE4 y que ejerce efectos clínicos "similares a los esteroides". Por lo tanto, la plinabulina es una alternativa viable a los esteroides. Los datos clínicos preliminares sugieren que la adición de plinabulina al tratamiento con inhibidores de puntos de control puede prevenir los AA-RI.

En un estudio de fase 1, los pacientes fueron seleccionados solo después de haber cumplido al menos los siguientes criterios de inclusión: 1) Sujetos con CPNM metastásico confirmado histológica o citológicamente cuya enfermedad progresó durante/después del tratamiento con al menos un régimen de quimioterapia con platino. 2) Al menos 1 tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica. La quimioterapia adyuvante o la quimiorradiación concurrente para la enfermedad en estadio inicial no cuentan como tratamiento previo, a menos que los pacientes hayan progresado en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia. 3) La quimioterapia previa debe haber finalizado al menos 4 semanas o al menos 5 semividas (lo que sea más largo) antes de la administración del fármaco del estudio, y todos los acontecimientos adversos deben haber vuelto a los valores de referencia o haberse estabilizado. 4) La radioterapia definitiva previa debe haber finalizado al menos 4 semanas antes de la administración del fármaco del estudio. La radioterapia paliativa previa debe completarse al menos 2 semanas antes de la administración del fármaco del estudio. La radioterapia total del cerebro ("whole brain radiation therapy", WBRT), la radiocirugía estereotáctica (RCE) y la radiación focal a los puntos de dolor u obstrucción bronquial se considerarán paliativas. No haber recibido radiofármacos (estroncio, samario) en las 8 semanas anteriores a la administración del fármaco del estudio. 5) La cirugía mayor previa debe haberse completado al menos 4 semanas antes de la administración del fármaco del estudio. La cirugía menor previa debe haberse completado al menos 1 semana antes de la administración del fármaco del estudio y los sujetos deben estar recuperados. Las biopsias percutáneas deben completarse al menos 10 días antes de la administración del fármaco del estudio. En este estudio, el nivolumab (240 mg) se administró a los pacientes por vía intravenosa los días 1 y 15 hasta la progresión de la enfermedad; y la

plinabulina se administró a los pacientes por vía intravenosa en tres dosis diferentes (13,5 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>) y se administrará a 40 mg/m<sup>2</sup> a los diferentes grupos los días 1, 8 y 15 hasta la progresión de la enfermedad. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- En el otro estudio de fase 1, los pacientes fueron seleccionados solo después de haber cumplido al menos los siguientes criterios de inclusión:
- 5 1) Los sujetos deben tener cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadio IIIB o estadio IV, recurrente o metastásico, documentado histológica o citológicamente; 2) Los sujetos deben haber recibido tratamiento previo basado en dobles de platino (se permiten hasta 2 líneas de tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica; la quimioterapia adyuvante o la quimiorradiación concurrente para la enfermedad en estadio
  - 10 inicial no cuentan como tratamiento previo a menos que el sujeto haya progresado en los 6 meses siguientes a la finalización del régimen); los pacientes con mutaciones activadoras conocidas en el receptor del factor de crecimiento epidérmico ("epidermal growth factor receptor", EGFR), o translocación conocida en la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) o ROS-1 son elegibles siempre que hayan progresado o hayan sido intolerantes al tratamiento dirigido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA); 3) Los sujetos deben tener un estado funcional de 0 a 2 según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); 4) Los sujetos, incluidos los que participen en la fase de aumento de dosis del
  - 15 estudio, deben tener enfermedad mensurable según los criterios RECIST 1.1 (Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos); las técnicas de imagen deben realizarse en los 28 días tras la inscripción en el ensayo (las lesiones diana pueden estar localizadas en un campo previamente irradiado si hay progresión documentada (radiográfica) de la enfermedad en ese lugar antes de la inscripción en el ensayo); 5) Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ; 6) Plaquetas  $\geq 75\,000/\text{dl}$ ; 7) Hemoglobina  $\geq 9\text{ g/dl}$ ; 8) Bilirrubina total  $\leq 1,5\text{ mg/dl}$  x límite superior de la normalidad (ULN) (excepto los sujetos con síndrome de Gilbert que pueden tener bilirrubina total  $\leq 3,0\text{ mg/dl}$ ); 9) Creatinina sérica  $\leq 1,5\text{ mg/dl}$  o aclaramiento de creatinina  $\geq 60\text{ ml/min}$ ; 10) Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)  $\leq 2,5$  veces el límite superior de la normalidad si no hay afectación hepática o  $\leq 5$  veces el límite superior de la normalidad con afectación hepática. Durante el estudio, los pacientes recibieron
  - 20 plinabulina por vía intravenosa durante 30 minutos y nivolumab por vía intravenosa (3 mg/kg) durante 60 minutos los días 1 y 15. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se ensayaron dos dosis de plinabulina (20 mg/m<sup>2</sup> y 30 mg/m<sup>2</sup>). Se estudió el porcentaje de pacientes que presentaron acontecimientos adversos de grado 3 o superior (acontecimientos adversos calificados según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer versión 4.0).
  - 25

## REIVINDICACIONES

- 1.- La plinabulina para su uso en el tratamiento o la prevención de acontecimientos adversos relacionados con la inmunoterapia, en la que la plinabulina se utiliza combinada con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitario.
- 5 2.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 1, en la que dichos uno o más inhibidores de puntos de control se seleccionan del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3.
- 10 3.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 1, en la que al sujeto se le administra un primer inhibidor de puntos de control inmunitario y un segundo inhibidor de puntos de control inmunitario, y en la que el primer inhibidor de puntos de control inmunitario es diferente del segundo inhibidor de puntos de control inmunitario.
- 4.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 3, en la que el primer y el segundo inhibidor de puntos de control inmunitario son independientemente un inhibidor seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3.
- 15 5.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 1, en la que la inmunoterapia es una monoterapia que comprende administrar un único inhibidor de puntos de control seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3.
- 20 6.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 1, en la que la inmunoterapia es un tratamiento combinado, y en la que el tratamiento combinado comprende la administración de dos o más inhibidores de puntos de control seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de PD-1, un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-L2, un inhibidor de PD-L3, un inhibidor de PD-L4, un inhibidor de CTLA-4, un inhibidor de LAG3, un inhibidor de B7-H3, un inhibidor de B7-H4, un inhibidor de KIR y un inhibidor de TIM3.
- 25 7.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 6, en la que la cantidad de plinabulina es eficaz para inhibir la actividad de PDE4 sin reducir la proliferación o la densidad vascular, en la que la cantidad de plinabulina es de 5 mg a 100 mg.
- 8.- La plinabulina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en neumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopatías, nefritis y disfunción renal, inflamación, reacciones adversas cutáneas y encefalitis
- 30 9.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 8, en la que el acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia es pancreatitis, y en la que la inmunoterapia comprende administrar un inhibidor de PD-1 y un inhibidor de CTLA-4.
- 10.- La plinabulina para su uso según la reivindicación 8, en la que la inflamación inducida por la inmunoterapia se selecciona del grupo que consiste en pancreatitis, neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, hipotiroidismo e hipertiroidismo, uveítis, desmielinización, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, paresia facial y del nervio abducens, hipofisitis, cetoacidosis diabética, hipopituitarismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, hipofisitis, tiroiditis, diabetes mellitus de tipo 1, artritis, dermatitis exfoliativa, penfigoide bulloso, miositis, miastenia grave, vasculitis, anemia hemolítica, convulsiones parciales en un paciente con focos inflamatorios en el parénquima cerebral, dermatitis, erupción cutánea, prurito, meningitis, sarcoidosis, pericarditis, miocarditis mortal, angiopatía, arteritis temporal, vasculitis, polimialgia reumática, conjuntivitis, blefaritis, epiescleritis, escleritis, iritis, vasculitis leucocitoclástica, eritema multiforme, psoriasis, artritis, tiroiditis autoinmunitaria, hipoacusia neurosensorial, neuropatía central autoinmunitaria, miositis, polimiositis y miositis ocular, y anemia hemolítica.
- 40 11.- La plinabulina para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la incidencia o la gravedad del acontecimiento adverso relacionado con la inmunoterapia se reduce al menos en un 10 %.

**FIG. 1**

