

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121706-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 15:24:17
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eva: 378 FASENACIONALI
Folios: 86

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO FORMULACIONES DE 4-AMINO - 2 (2,6-DIOXOPIPERIDIN- 1,3IL) ISOINDOLIN1,
3-DIONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/48; A61K 31/454

71. SOLICITANTE CELGENE CORPORATION

DOMICILIO SUMMIT, ESTADO DE NEW JERSEY, E.U.A.

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PETITORIO

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

de radicación



No. 11-121706-00000-0000

Fecha: 2011-09-19 15:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE

Nombre: CELGENE CORPORATION

Dirección: 86 Morris Avenue

Nacionalidad o Domicilio: Summit, Estado de New Jersey, E.U.A.

Lugar de Constitución: E.U.A.

Teléfono:

Fax:

E- mail:

IDENTIFICACION

☐ C.C.☐ NIT☐ C.E.☐ Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O
APODERADO

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No. 37 - 43 Piso 12

Teléfono: 285 7460

Fax: 285 9267

E- mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.☐ NIT☐ C.E.☐ Otro

Cual

Número

17.017.671

TF 2.978

de Bogotá

del C.S.J

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: Anthony Tutino; Michael T. Kelly

Dirección: 104 Hickson Drive; 43 Lorettacong Drive

Nacionalidad o Domicilio: New Providence, Lake Hopatcong, Estado de New Jersey - E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/035357

Fecha Mayo 19, 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/135396 A2

Fecha Noviembre 25, 2010

6

Título (54)

FORMULACIONES DE 4-AMINO-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-1,3-IL) ISOINDOLIN-1,
3-DIONA

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/48; A61K 31/454

8

Prioridad

☒ SI☐ NO

(33) Pais de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

Mayo 19, 2009

(31) Número de Solicitud

61/179,678

9

Comprobante de pago No.

91362

Fecha

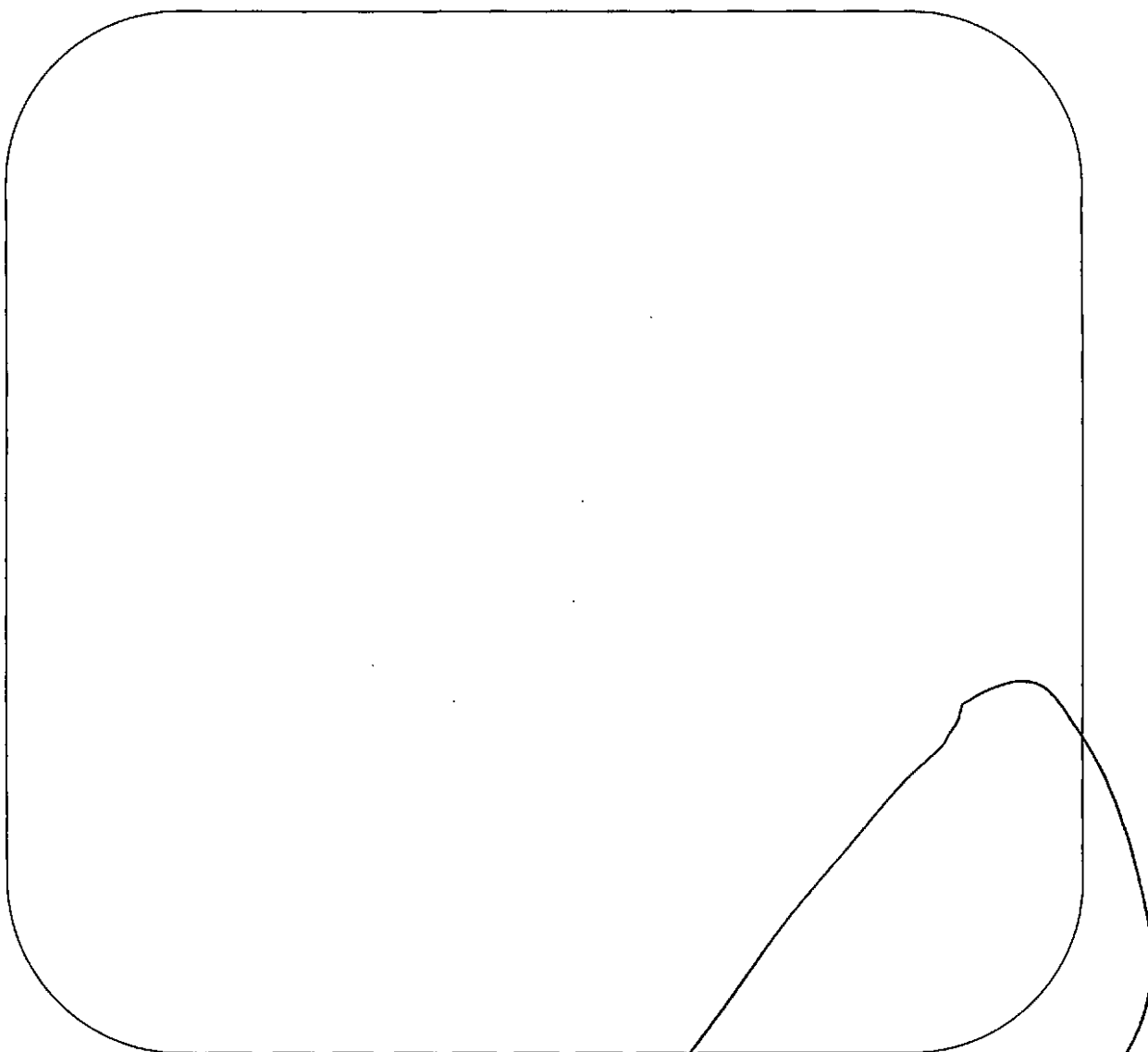
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

2

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Copia Auténtica**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la (IPEA)
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C.

17.017.671 de

TP

2.978

Bogotá

de C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

3

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN	
	☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud		(51) int. Cl: A61K 9/48; A61K 31/454
(22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante (s) CELGENE CORPORATION
(30) Prioridad		(72) Interventor (es)
(31) No. Prioridad 61/179,678		Anthony Tutino; Michael T. Kelly
(32) Fecha: Mayo 19, 2009		
(33) Pais E.U.A.		(74) Apoderado (s) GERMAN CASTILLO GRAU
(54) Título FORMULACIONES DE 4-AMINO-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-1,3-IL) ISOINDOLIN-1, 3-DIONA		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		(87) Publicación internacional
Fecha de presentación de la solicitud		Fecha Fecha (Noviembre 25, 2010)
Fecha Mayo 19, 2010		No. Publicación WO 2010/135396 A2
No. de solicitud PCT PCT/US2010/035357		
Resumen reivindicación (es): Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas y formas de unidad de dosis sencilla de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan métodos para tratar, manejar o prevenir varios trastornos, tales como cáncer o una enfermedad inflamatoria.		

4

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN MANSON
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN MANSON, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF MAY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A328577
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



40

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN
COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

- 1 Applicant's name
- 2 Applicant's Address
- 3 Leave blank

- 4 Date
- 5 Applicant's signature

The applicant's signature must be attested by a Notary Public through the NOTARIAL CERTIFICATE: in the "(Individual)", when the signer is a natural person; and in the "(Corporations)", when is a legal one. The Notary's signature must then be legalized by a Colombian Consular Officer.

La firma del solicitante debe ser atestada por un Notario Público por medio de la DECLARACION NOTARIAL: en la "(Individual)", cuando el firmante es una persona natural; y en la de "(Sociedades)", cuando es una persona jurídica. La firma del Notario deberá ser legalizada por el Consulado Colombiano.

(1) CELGENE CORPORATION
domiciliado en (2)
86 Morris Avenue Summit,
Estado New Jersey 07901 E.U.A.
nombra al Dr. (3) Germán Castillo Grau y o
Adriana Castillo Gibsons y o Luis Felipe Castillo
Gibsons

Con oficinas en la
Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 en Bogotá, Colombia
como sus representantes con poder especial
amplio y suficiente, para recabar de las oficinas
y autoridades Colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en primera o segunda
instancia, la obtención de Patentes de
Inención, Registro de Marcas, de Modelos y
de Dibujos Industriales, de Nombres Comerciales
y Ensenos, lo mismo que trasposos, extensiones,
renovaciones, cambios de nombre, registro de
licencias de explotación y registro de licencias de
uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto
les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios
al objeto indicado, elevar solicitudes, formular
descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones,
apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de
medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de invención
y de patente de invención que se nos haga por
cualquier persona, abonar todos los impuestos,
cuotas y pagos determinados por la ley, recibir
todos los documentos y valores dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,
desistir y tomar en fin todas las medidas que
creyeran conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o como
demandados, con todas las demás facultades
legales necesarias. Este poder comprende además
las facultades de recibir, desistir, transigir,
comprometer, sustituir, revocar sustituciones,
recibir notificaciones y nombrar apoderados
judiciales o extra-judiciales.

Dado y firmado en (4) Summit,
Estado New Jersey E.

(5) Robert J. Huglin - President
Corporate Seal to be affixed

(1) CELGENE CORPORATION
domiciled in (2)
86 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
hereby appoint Dr. (3) Germán Castillo Grau
and or Adriana Castillo Gibsons and/or Luis Felipe
Castillo Gibsons

With
offices at Carrera 13 N° 37-43 Piso 12 in Bogotá
Colombia as our representatives with special,
ample and sufficient power to obtain from the
offices and Colombian authorities, administrative,
judicial and police, in first or in second
instance, Privileged Patents of invention, Registration
of Trade Marks, of Models and Industrial Drawings,
of Commercial Names and ensigns, as well as assignments,
extensions, renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions, who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file applications,
to formulate descriptions, corrections, protests,
declarations, appeals and claims, apply for precautionary
measures, to accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of invention
that may be done to us by any person, to pay all taxes,
quotas and payments prescribed by law, to receive all the
documents and proceeds giving the respective acquittance
or receipt; to fulfill any other requisites to desist and
take in fact any other measures that may be deemed
conducive to the safeguard of our interests, and in case
oppositions are presented to intervene as complainant
and defendant, with all necessary legal faculties. This
power of attorney includes the faculties to receive,
desist, compromise, transact substitute it in all or in
part, to revoke substitutions, to receive notifications
and to appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Given and signed in (4)



La declaración Notarial a la vuelta.

Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los 20 días del mes Mayo de 192008 compareci. . . personalmente ante mí, Notario Público Maureen Manson . . .

a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this 20 day of May 2008 personally appeared before me, a Notary Public . . . Maureen Manson . . .

to me known, and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public.

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice . . .

Robert J. Hugin . . . es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de Presidente y Director Operativo . . .

de CELGENE CORPORATION . . .

que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en 86 Morris Avenue Summit, Estado New Jersey 07901 E.U.A. . .

y actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Delaware . . .

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.

Dado y firmado en Summit, Estado New Jersey E. . .

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading . . .

Robert J. Hugin . . . is authentic; that the signer at present fills the post of President and COO . . .

of CELGENE CORPORATION . . .

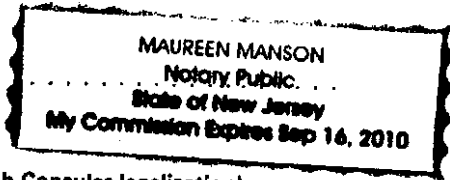
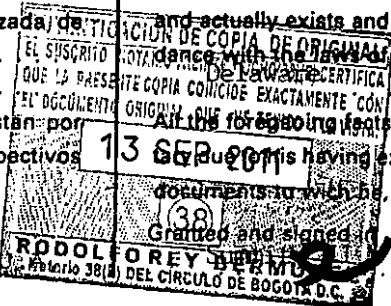
and that he is empowered to grant this power; and that said company is domiciled in 86 Morris Avenue Summit, NJ 07901 . . .

and actually exists and is organized in accordance with the laws of Delaware . . .

All the foregoing facts are known to the Notary Public by his having examined the respective documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in . . .

Notary Public.



(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

FORMULACIONES DE 4-AMINO-2-(2,6-DIOXOPIPERIDIN-1,3-IL) ISOINDOLIN-1,3-DIONA

1. CAMPO

5 Se proporcionan en la presente formulaciones y formas de dosis de pomalidomida, es decir, 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona o CC-4047. También se proporcionan en la presente métodos para utilizar las formulaciones y forma de dosis.

10

2. ANTECEDENTES

Sustancias de fármacos se administran usualmente como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes adicionales que sirven para funciones farmacéuticas
15 variada y especializada. Las formas de dosis de diversos tipos pueden hacerse a través del uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Cuando los excipientes farmacéuticos tienen varias funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas en muchas formas diferentes, por
20 ejemplo, solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, saborización, etcétera. Las propiedades que se consideran comúnmente cuando se formula una sustancia de fármaco activa incluyen biodisponibilidad, facilidad de elaboración, facilidad de
25 administración, y estabilidad de la forma de dosis. Debido a las diversas propiedades de la sustancia de fármaco activo a formularse, las formas de dosis típicamente requieren excipientes farmacéuticos que únicamente se adaptan a las sustancias de fármaco activo para lograr propiedades físicas
30 y/o farmacéuticas ventajosas.

La pomalidomida, la cual también se conoce como CC-4047, se nombra químicamente 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-

il)isoindolin-1,3-diona. La pomalidomida es un compuesto inmunomodulatoria que inhibe, por ejemplo, la producción de monocitos TNF α LP-1 β , IL-12, IL-6, MIP-1, MCP-1, GM-CSF, y COX-2 inducidos por LPS. Los compuestos también se conoce que co-estimulan la activación de células T. La pomalidomida y métodos para sintetizar los compuestos se describen, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 5,635,517, de la cual todas se incorporan en la presente para referencia.

Debido a las propiedades farmacológicas diversificadas, la pomalidomida es útil para tratar, prevenir y/o manejar varias enfermedades o trastornos. De este modo, existe una necesidad de forma de dosis de pomalidomida que tengan propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

15 3 COMPENDIO

Se proporcionan en la presente formas de dosis farmacéuticas de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma. También se proporcionan en la presente métodos para tratar, manejar, o prevenir enfermedades y padecimientos tales como, pero sin limitarse a, cáncer, dolor, Degeneración Macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con asbestos, un trastorno parasítico, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad del CNS, una lesión del CNS, aterosclerosis, un trastorno del sueño, hemoglobinopatía, anemia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad viral, una enfermedad genética, una enfermedad alérgica, una enfermedad bacterial, una enfermedad neovascular ocular, una enfermedad neovascular corioidea, una enfermedad neovascular de la retina, y rubeosis, que utiliza pomalidomida, o un estereoisómero,

profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, en las formas de dosis descritas en la presente.

5 3.1 DEFINICIONES

 Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra forma, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20 por ciento
10 en peso, de mayor preferencia menos de aproximadamente 10 por ciento en peso, aun de mayor preferencia menos de aproximadamente 5 por ciento en peso, y de mayor preferencia menos de aproximadamente 3 por ciento en peso del compuesto.

 Como se utiliza en la presente y a menos que se
15 indique de otra forma el término "estereomericamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y es sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereomericamente pura de un compuesto que tiene
20 un centro quiral será sustancialmente libre de enantiómeros opuestos del compuesto. Una composición estereomericamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales será sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereomericamente puro típico comprende más de
25 aproximadamente 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, de mayor preferencia mayor de aproximadamente 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10
30 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aun de mayor preferencia mayor de aproximadamente 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y

menos de aproximadamente 5 por ciento en peso del otros estereoisómeros del compuesto, y de mayor preferencia mayor de aproximadamente 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto, y menos de aproximadamente 3 por ciento en peso del otros estereoisómeros del compuesto.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique lo contrario, el término "enantioméricamente puro" significa una composición estereomericamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

10 Como se utiliza en la presente, a menos que se especifique de otra forma, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en la presente incluyen, pero no se limita a, sales de porciones ácidas o básicas de talidomida. Las porciones básicas son capaces de
15 formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxico, es decir, sales
20 que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico,
25 tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, o ácidos pamoicos (por ejemplo, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxí-3-naftoato)). Los ácidos inorgánicos
30 adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, o nítrico. Los compuestos que incluyen una porción amina pueden formar sales

farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos antes mencionados. Las porciones químicas que son acídicas por naturaleza son capaces de formar sales base con varios cationes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de
5 tales sales son metal álcali o sales de metal alcalinotérreo y, particularmente, calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, o sales de hierro.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término "solvato" significa un
10 compuesto proporcionado en la presente o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de solvente unido por la fase intermolecular no covalente. En donde el solvato es agua, el solvato es un hidrato.

15 Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidizar o de otra forma reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de
20 profármacos, incluyen, pero no se limitan a, derivados de talidomida que incluye porciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables.
25 Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de talidomida que incluyen porciones -NO, -NO₂-ONO, u ONO₂.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique en otra forma, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido
30 biohidrolizable" "fosfato biohidrolizable" significa un carbamato, carbonato, ureido, o fosfato, respectivamente, de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad

12

biológica del compuesto pero puede conferir sobre aquellas de las propiedades ventajosas del compuesto *in vivo*, tal como captación, duración de acción, o comienzo de acción, 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y aminas poliéter.

10 Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "éster biohidrolizable" significa el éster de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir sobre aquellas de las propiedades ventajosas del compuesto *in vivo*, tal como captación, duración de acción, o comienzo de acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilésteres inferiores, alcoxiaciloxiésteres, alquilaciloaminalquilésteres, y ésteres de colina.

20 Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir sobre aquellas de las propiedades ventajosas del compuesto *in vivo*, tal como captación, duración de acción, o comienzo de acción; 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamidas inferiores, amida de ácido α -amino, alcoxiacilamidas, y alquilaminoalquilcarbonilamidas.

30 Como se utiliza en la presente y a menos que se

indique de otra forma, el término "tratar", "que trata" y "tratamiento" contempla una acción que ocurre mientras un paciente está sufriendo de una enfermedad o trastorno especificado, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno o retarda o desacelera la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "prevenir" "que previene" y "prevención" se refiere a la prevención del comienzo, recurrencia o difusión de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. El término "prevenir" "que previene" y "prevención" contempla una acción que se presenta antes de que un paciente comience a sufrir del trastorno o enfermedad especificada, que inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "maneja" "que maneja" y "manejo" abarca la prevención de reaparición de la enfermedad y o trastorno especificado en un paciente que ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que el paciente que ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanezca en remisión el término abarca modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la manera en que el paciente responde al trastorno o enfermedad.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra forma, el término "aproximadamente" cuando se utiliza junto con dosis, cantidades o por ciento en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa dosis, cantidad, o por ciento en peso que se reconoce por aquellos con experiencia ordinaria en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente

14

a aquel obtenido a partir de la dosis especificada, la cantidad o el por ciento en peso que se abarca. Específicamente el término "aproximadamente" contempla una dosis, cantidad, o por ciento en peso dentro del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, o 5% de la dosis especificada, cantidad o por ciento en peso que se abarca.

Como se utiliza en la presente y a menos que se especifique de otra forma, el término "estable" cuando se utiliza junto con una formulación o una forma de dosis, significa que el ingrediente activo de la formulación o forma de dosis permanece soluble durante una cantidad especificada de tiempo y no se degrada significativamente o de otra forma se llega a modificar (por ejemplo, cuando se determina, por ejemplo, por HPLC). En algunas modalidades, aproximadamente 70 por ciento o mayor, aproximadamente 80 por ciento o mayor, o aproximadamente 90 por ciento o mayor del compuesto permanece solubilizado después del periodo especificado.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan en la presente forma de dosis farmacéuticas de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, las formas de dosis son adecuadas durante la administración oral a un paciente. En algunas modalidades, las formas de dosis se proporcionan en la presente que exhiben propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, facilidad para analizar, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para fabricación, disolución y biodisponibilidad, y estabilidad. En ciertas modalidades, las formas de dosis proporcionadas en la presente tienen una vida de anaquel de

por lo menos aproximadamente 12 meses, de por lo menos aproximadamente 24 meses, o por lo menos aproximadamente 36 meses sin refrigeración.

También se proporcionan en la presente equipos que comprenden composiciones farmacéuticas y formas de dosis proporcionadas en la presente. También se proporcionan en la presente métodos para tratar, manejar y/o prevenir una enfermedad o padecimiento, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo o una composición farmacéutica o una forma de dosis proporcionada en la presente.

4.1. Composiciones y Formas de Dosis

En una modalidad, se proporcionan en la presente una forma de dosis de unidad sencilla adecuada para administración oral a un paciente que comprende: una cantidad igual a o mayor que aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75, 100, 150, o 200 mg para un ingrediente activo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde el ingrediente activo es pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg. En una modalidad, la cantidad del ingrediente activo es de aproximadamente 0.5 mg. En otra modalidad, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 1 mg. En otra modalidad, la cantidad de

ingrediente activo es de aproximadamente 2 mg. En otra modalidad, la cantidad de ingrediente activo es de aproximadamente 5 mg.

Las composiciones farmacéuticas y formulaciones proporcionadas en la presente pueden presentarse como formas de dosis discretas, tal como (por ejemplo, cápsulas de gel), comprimidos, tabletas, grageas, trociscos, dispersiones, y supositorios cada uno conteniendo una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como un polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Debido a su facilidad de administración, tabletas, comprimidos y cápsulas, representan una forma de unidad de dosis oral preferida.

Las tabletas, comprimidos, y cápsulas típicamente contienen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg de la composición (es decir, el ingrediente activo y el o los excipientes). Las cápsulas pueden ser de cualquier tamaño. Ejemplos de tamaños estándar incluyen #000, #00, #0, #1, #2, #3, #4, y #5. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, página 1658-1659 (Alfonso Gennaro ed., Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 18^{ava} ed., 1990), la cual se incorpora para referencia. En algunas modalidades, las cápsulas proporcionadas en la presente son de tamaño #1 o más grandes #2 o más grandes o #4 o más grandes.

También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosis que incluyen un ingrediente activo, el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 por ciento) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio de estimular la vida de anaquel, es decir, almacenar a largo plazo con el fin de

17

determinar las características tal como vida de anaquel o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2^{da} Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición. De este modo, el efecto del agua en una formulación puede ser de mayor significancia puesto que la humedad y/o la humectación comúnmente se encuentra durante la fabricación, manejo, empacado, almacenamiento, transporte y uso de formulaciones.

10 Unas composiciones farmacéuticas anhidras deben prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas modalidades, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de tal manera que
15 puedan incluirse en equipos de formulación. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos o similares, contenedores de dosis unitaria, empaques de blister, y empaques de tira.

 A este respecto también se proporciona en la
20 presente un método para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo a través de mezclar el ingrediente activo y un excipiente bajo condiciones anhidras o de baja humedad/humectación en donde los ingredientes están sustancialmente libres de agua. El método
25 puede además incluir empacar la formulación sólida anhidra o no hidroscópica bajo condiciones de baja humedad. Al utilizar tales condiciones, el riesgo de contacto con agua se reduce y la degradación del ingrediente activo puede proporcionarse o reducirse sustancialmente.

30 También se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas libres de lactosa, y formas de dosis. Las composiciones y formas de dosis que comprenden un

18

ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria se encuentran preferiblemente libres de lactosa. Como se utiliza en la presente, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente el índice de degradación de un ingrediente activo que es una amina primaria o secundaria. Las composiciones libres de lactosa proporcionadas en la presente pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enlistan en la USP (XXI)/NF (XVI), la que se incorpora en la presente para referencia.

En una modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 por ciento en peso del peso total de la composición. En otras modalidades, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco,

19

sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 0.8 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 2 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, la pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende de aproximadamente 1.7 por ciento en peso del peso total de la composición.

En una modalidad, el ingrediente activo y el portador, diluyente, aglutinante o carga, se mezclan directamente como se describe en la presente en alguna otra parte. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersión. En otras modalidades, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 70 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente,

20

aglutinante o carga comprende de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 98 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende de aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición.

En una modalidad, las formas de dosis proporcionadas en la presente comprenden tanto manitol como almidón. En una modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 70 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 85 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 90 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 95 a aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 98 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el manitol y almidón comprenden de aproximadamente 99 por ciento en peso del peso total de la composición. En una modalidad, la relación de manitol: almidón en la forma de dosis es de aproximadamente 1:1 a

21

aproximadamente 1:1.5. En una modalidad, la relación de manitol: almidón en la forma de dosis es de aproximadamente 1:1.3.

En otra modalidad, la forma de dosis comprende un lubricante. En una modalidad, la forma de dosis comprende de aproximadamente 0.2, 0.3, 0.5, 0.6, o 0.8 mg de lubricante. En otra modalidad, la forma de dosis comprende de aproximadamente 0.16, 0.32, 0.64, o 0.75 mg de lubricante. En una modalidad, el lubricante es estearilfumarato de sodio (PRUV).

En una modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 0.3 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra modalidad, el lubricante, por ejemplo, PRUV, comprende de aproximadamente 0.25 por ciento en peso del peso total de la composición.

En algunas modalidades, debido a esto es típico para obtener pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, en una pureza de menos de 100%, las formulaciones y formas de dosis proporcionadas en la presente pueden

A 2

definirse como una composición, formulación o formas de dosis que comprenden pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptables de la misma, en una cantidad que proporciona la potencia de una
5 cantidad específica de pomalidomida 100% pura.

Por ejemplo, en una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis unitaria simple que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente
10 en una cantidad que proporciona aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, o 5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) aproximadamente 60, 120, 250, 180, 240, o 300 mg de un portador, diluyente, aglutinante o carga, respectivamente. En una modalidad, la cantidad de un portador, diluyente, aglutinante o carga es de
15 aproximadamente 62, 124, 248, 177, 236, o 295 mg, respectivamente.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato,
20 farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0.5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 62.5 mg. En una modalidad, la
25 forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

30 En una modalidad en donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 62.5 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón.

En una modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, donde tanto el manitol como almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la forma de dosis comprende aproximadamente 35 mg de almidón, y el peso restante se carga por almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersión. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad en donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 62.5 mg y en donde un lubricante se encuentra presente, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.2 mg. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.16 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0.5 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.16 mg de estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis a 62.5 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grande.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de

24

pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es aproximadamente 125 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

En una modalidad en donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 125 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón. En una modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, donde tanto manitol como almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la forma de dosis comprende aproximadamente 70 mg de almidón, y el peso restante se carga por almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersion. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 125 mg y donde el lubricante se encuentra presente, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.3 mg. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.32 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 70 mg de almidón

pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.32 mg de estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis de 125 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grande.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es aproximadamente 250 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

En una modalidad donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 250 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón. En una modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, donde tanto manitol como almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la forma de dosis comprende aproximadamente 140 mg de almidón, y el peso restante se carga por almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersión. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 250 mg y donde un lubricante se encuentra presente, el lubricante es estearilfumarato de

sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.6 mg. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.64 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 140 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.64 mg de estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis de 250 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grande. En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de potencia de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 180 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

En una modalidad donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 180 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón. En una

modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, donde tanto manitol como almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la forma de dosis comprende aproximadamente 100 mg de almidón, y el peso
5 restante se carga por almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersión. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 180 mg y donde un lubricante se
10 encuentra presente, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presentes en una cantidad de aproximadamente 0.45
15 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una
20 cantidad que proporciona aproximadamente 3 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 100.8 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.45 mg de estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis
25 a 180 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grandes.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero,
30 profármaco, sal, solvato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de potencia de pomalidomida;

y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 240 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2
5 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad, los excipientes comprenden un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

En una modalidad, en donde el peso total de la
10 forma de dosis es de aproximadamente 240 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón. En una modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, en donde ambos del manitol y el almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la
15 forma de dosis comprende aproximadamente 135 mg de almidón, y el peso restante se carga por almidón. En una modalidad, el manitol es manitol secado por aspersion. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad en donde el peso total de la forma
20 de dosis es de aproximadamente 240 mg y en donde se encuentra presente un lubricante, el lubricante es estearilfumarato de sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.6 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una
25 forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 4 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 134.4 mg de almidón
30 pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.6 mg de estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersion en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis

a 240 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grande.

En una modalidad, se proporciona en la presente una
5 forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida; y 2) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10 En una modalidad, el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 300 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 1 o más grande. En una modalidad, el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga. En una modalidad,
15 el excipiente comprende un portador, diluyente, aglutinante o carga y un lubricante.

En una modalidad en donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 300 mg, el portador, diluyente, aglutinante o carga comprende manitol y/o almidón.
20 En una modalidad, el excipiente comprende tanto manitol como almidón. En una modalidad, en donde ambos del manitol y el almidón se encuentran presentes en la forma de dosis, la forma de dosis comprende aproximadamente 168 mg de almidón, y el peso restante se carga por almidón. En una modalidad, el
25 manitol es manitol secado por aspersion. En otra modalidad, el almidón es almidón pregelatinizado.

En una modalidad en donde el peso total de la forma de dosis es de aproximadamente 300 mg y en donde un lubricante se encuentra presente, el lubricante es
30 estearilfumarato de sodio. En una modalidad, el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.8 mg. En una modalidad, el

estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.75 mg.

En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende: 1) pomalidomida, o un
5 estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida; 2) aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; 3) aproximadamente 0.75 mg de
10 estearilfumarato de sodio; y 4) manitol secado por aspersion en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis a 300 mg. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 1 o más grande.

15 En una modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0.5 mg de potencia
20 de pomalidomida, que es estable durante un período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas modalidades, la forma de dosis comprende manitol y/o almidón. En una modalidad en donde tanto el almidón como el manitol se
25 encuentran presentes en la forma de dosis, el almidón se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 35 mg, y el manitol se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 62.5 mg. En algunas modalidades, la forma de dosis además comprende
30 estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0.2 mg o aproximadamente 0.16 mg. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende:

1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 0.5 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 35 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0.16 mg de estearilfumarato de sodio; y manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis a 62.5 mg; en donde la forma de dosis es estable durante un período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 4 o más grandes.

En otra modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas modalidades, la forma de dosis comprende manitol y/o almidón. En una modalidad en donde tanto el almidón como el manitol se encuentran presentes en la forma de dosis, el almidón se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 70 mg, y el manitol se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 125 mg. En algunas modalidades, la forma de dosis además comprende estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0.3 mg o aproximadamente 0.32 mg. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende:

1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma,

32

presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 1 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 70 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0.32 mg de estearilfumarato de sodio; y manitol secado por aspersión en una cantidad que
5 lleva el peso total de la forma de dosis a 125 mg; en donde la forma de dosis es estable durante un período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una
10 cápsula de tamaño 4 o más grandes.

En otra modalidad, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una
15 cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas modalidades, la forma de dosis comprende manitol y/o almidón.
20 En una modalidad en donde tanto el almidón como el manitol se encuentran presentes en la forma de dosis, el almidón se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 140 mg, y el manitol se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 250 mg. En
25 algunas modalidades, la forma de dosis además comprende estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0.6 mg o aproximadamente 0.64 mg. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende:
1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal,
30 solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 2 mg de potencia de pomalidomida; aproximadamente 140 mg de

almidón pregelatinizado; aproximadamente 0.64 mg de estearilfumarato de sodio; y manitol secado por aspersión en una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis a 250 mg; en donde la forma de dosis es estable durante un
5 período de por lo menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una modalidad, la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 2 o más grande.

En otra modalidad, se proporciona en la presente
10 una forma de dosis que comprende pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg de potencia de pomalidomida, que es estable durante un período de por lo
15 menos aproximadamente 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En algunas modalidades, la forma de dosis comprende manitol y/o almidón. En una modalidad en donde tanto el almidón como el manitol se encuentran presentes en la forma de dosis, el almidón se
20 encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 168 mg, y el manitol se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición a aproximadamente 300 mg. En algunas modalidades, la forma de dosis además comprende estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente
25 0.8 mg o aproximadamente 0.75 mg. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una forma de dosis que comprende:
1) pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, presente en una cantidad que proporciona aproximadamente 5 mg
30 de potencia de pomalidomida; aproximadamente 168 mg de almidón pregelatinizado; aproximadamente 0.75 mg de estearilfumarato de sodio; y manitol secado por aspersión en

una cantidad que lleva el peso total de la forma de dosis a 300 mg; en donde la forma de dosis es estable durante un periodo de por lo menos 12, aproximadamente 24 o aproximadamente 36 meses sin refrigeración. En una modalidad, 5 la forma de dosis es adecuada para la administración en una cápsula de tamaño 1 o más grande.

4.1.1 Agentes Activos Secundarios

En ciertas modalidades, se proporcionan en la 10 presente composiciones y formas de dosis de pomalidomida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, que puede además comprender uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden trabajar sinérgicamente en el 15 tratamiento de tipos de enfermedades o trastornos particulares, y padecimientos y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. La pomalidomida, o un estereoisómero profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden también 20 funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos agentes activos secundarios, y viceversa.

Los compuestos activos secundarios específicos que pueden contenerse en las formulaciones y forma de dosis proporcionadas en la presente varían dependiendo de la 25 indicación específica a tratarse, prevenirse o manejarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer, los agentes activos secundarios incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarubicina; clorhidrato 30 de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina;

35

azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa;
bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de
bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar
sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona;
5 caracemida; carbetimero; carboplatino; carmustina;
clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol;
celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina;
cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida;
citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de
10 daunorubicina; decitabina; dexomapatino; dezaguanina;
mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina;
clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de
droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina;
edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina;
15 enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de
epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina;
estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol;
etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de
fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de
20 fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona;
fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina;
hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida;
ilmofofina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de
irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de
25 leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico;
lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol;
maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de
megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril;
mercaptipurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina;
30 meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina;
mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano;
clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol;

36

nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel;
 pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de
 peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfano;
 clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano;
 5 porfímero sódico; porfiomicina; prednimustina; clorhidrato
 de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina;
 pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol;
 semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina;
 clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino;
 10 estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina;
 tecogalán sódico; taxótero; tegafur; clorhidrato de
 teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona;
 testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina;
 tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona;
 15 fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de
 trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza
 de uracilo; uredepa; vaporeotida; verteporfina; sulfato de
 vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de
 vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato;
 20 sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de
 vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino;
 zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes secundarios incluyen, pero no se
 limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo;
 25 abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol;
 adozelesina; aldesleucina; antagosnistas de ALL-TK;
 altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido
 aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida;
 anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis;
 30 antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1
 morfogenética anti-dorsal; antiandrógeno, carcinoma
 prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos

antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de betalactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido;

36

exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim;
 finasterida; flavopiridol; flecelastina; fluasterona;
 fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex;
 formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina;
 5 nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de
 gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam;
 heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido
 ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina;
 ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos
 10 inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de
 crecimiento similar a la insulina; agonistas de interferón;
 interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina;
 ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol;
 isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida
 15 F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina;
 lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol;
 factor que inhibe la leucemia; interferón alfa leucocitario;
 leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol;
 liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido-disacárido
 20 lipófilico; compuestos de platino lipófilicos; lisoclinamida
 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina;
 losoxantrona; loxoribina; lurtotecan; texafirina de luteccio;
 lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A;
 marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina;
 25 inhibidores de metaloproteinasa de matriz; menogaril;
 merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor
 de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona;
 mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de
 crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina;
 30 mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux,
 gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de
 pared celular de miobacterias; mopidamol; agente anticancer

de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular
 micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-
 sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina;
 napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino;
 5 nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina;
 moduladores del óxido nítrico; antioxidante de nitróxido;
 nitrulina; oblimersen (Genasense®); 06-bencilguanina;
 octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona;
 ondansetron; oracina; inductor de citoquina oral;
 10 ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina;
 paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel;
 palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico;
 panaxitriol; panomifeno; parabactina; paceliptina;
 pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico;
 15 pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida, alcohol
 perilílico; fenacinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de
 fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina;
 pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor
 de los activadores del plasminógeno; complejo de platino;
 20 compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer
 sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona;
 prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador
 inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C,
 inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de
 25 proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido
 fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de
 polioxietileno-hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf;
 raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína
 transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP;
 30 reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186;
 rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida;
 roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina;

SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1;
 semustina; inhibidor 1 derivado de senesceno;
 oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de
 señales; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato sódico;
 5 fenilacetato sódico, solverol; proteína de enlace a
 somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D;
 espiromustina; esplenopentina; espongiastina 1; escualamina;
 estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina;
 antagonista de los péptidos intestinales bazoactivos
 10 superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina;
 tamoxifen metiodida; tauromustina; tazaroteno; tecogalan
 sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa;
 temoporquina; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina;
 taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de
 15 trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptores de
 timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de la
 tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina;
 bicloruro de titanoceno; topsentin; toremifeno; inhibidores
 de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina;
 20 trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida;
 inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de
 UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del
 seno urogenital, antagonistas de receptores de uroquinasa;
 vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas;
 25 verteporquina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol;
 zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina
 estimalámero.

Aun otros agentes activos secundarios incluyen,
 pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatin,
 30 inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tal
 como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib,
 ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen

(Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronate, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En otra modalidad, los ejemplos de agentes secundarios específicos de acuerdo con las indicaciones para tratarse, prevenirse o manejarse pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan en la presente en sus totalidades: patentes Estadounidenses nos. 6,281,230 y 5,635,517; publicaciones Estadounidenses nos. 2004/0220144, 2004/0190609; 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y solicitud provisional de patente Estadounidense no. 60/631,870.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del dolor, incluyen, pero no se limitan a, agentes terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir dolor tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos sin narcóticos, analgésicos opioides, anti-inflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes

42

inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros agentes terapéuticos encontrados, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos se incluyen, pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirina®) celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonium, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketoralaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsufoxico, (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, cetanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaina, lidocaína, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, cetamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrogeno, un

43

compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogenesis, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitin, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, 5 etiopurpurina de estaño, motexafin, lucentis, luteccio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidinebis(oxi)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase Patente Estadounidense No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol 10 (Patentes Estadounidenses Nos. 6,218,369 y 6,015,803), genisteina, genistina, 6'-O-Mal genestina, 6'-O-Ac genistina, daidzeina, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteina, glicitina, 6'-O-mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente Estadounidense No. 6,001,368), 15 triamcinolona acetamida, dexametasona (Patente Estadounidense No. 5,770,589), talidomida, glutation, (Patente Estadounidense 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor b de crecimiento transformante (TGF-b), factor neurotrófico derivado del 20 cerebro (BDNF), factor tipo 2 activador de plasminógeno (PAI-2), EYE101 (Eyeteck Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en sus totalidades para referencia.

25 Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, ceratolíticos, retinoides, ácidos α -hidroxi, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y 30 agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de

44

amonio, urea, tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroides, ácido transretinóico y colágenos tales como colágeno de placenta humana, colágeno de placenta animal, Dermalogen, 5 AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zypplast, Resoplast, e Isolagen.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, 10 pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de canal de calcio, vasodilatadores, análogos prostaciclina, antagonistas endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa, (por ejemplo, inhibidores PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes que disminuyen los 15 lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión de la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxin-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal 20 como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo, (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlopídina, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), 25 omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de 30 trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar,

45

carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, taxotero, irinotecan, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetazol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina, (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parasíticas incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloloroquina, proguanil, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznizadol, amfotericina B, compuestos antimonio pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiromicina, IgG (serología), trimetoprim, y sulfametoxazol.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero sin limitarse a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporina, estreptomicina, canamicina y eritromicina; antivirales tales como, pero no se limitan a, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina, plasma, fármacos que mejoran el sistema inmunológico tales como, pero

sin limitarse a, levami sol e isoprinosina; productos biológicos, tales como, pero sin limitarse a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas, e interferones; hormonas tales como, pero sin limitarse a tímica; y otros
5 agentes inmunológicos, tales como, pero sin limitarse a estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo IL-2, IL-4, e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TFG- α), anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG
10 no metilados, y vacunas (por ejemplo, vacunas de péptido viral y tumoral).

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de CNS incluyen, pero no se limitan a: opioides;
15 un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no limitada a, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpan, carbergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinoro, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de
20 selegilina, carbidopa, mesilato de pergolido, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero limitado a, iproniazid, clorgilina, fenelzina, e isocarboxazid; un inhibidor de COMT, tal como, pero no limitado a, tolcapona y entacapona; un inhibidor colinesterasa, tal como, pero no
25 limitado a, saliclato de fisostigmina, sufalto de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima,
30 diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente anti-inflamatorio, tal como, pero no limitado a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico,

celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune de Rho-D, micofenilato de mofetilo, 5 ciclosporina, azatiopina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, 10 diclofenaco, flurbiprofeno, oxaproxino, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, 15 sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero sin limitarse a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansentron, granisetron, hidroxizina, acetilleucina, monoetanolamina, 20 alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, eleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, 25 tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones en el CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes 30 inmunosupresores, anti-hipertensivos, anti-convulsionantes, agentes fibrinolíticos, agentes anti-plaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona,

48

amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesiones/daño en el CNS y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluye, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero no se limitan a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune de RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxica, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitarse a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no

se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de recaptación de serotonina selectiva, un agente antiepiléptico, (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente
5 antiarrítmico, un agente que bloquea los canales de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un compuesto inmunomodulador secundario, un agente de combinación, y otros conocidos o agentes convencionales utilizados en terapia del sueño. Ejemplos específicos
10 incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, Levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol,
15 ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazid, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de
20 meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonima, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico,
25 celecoxib, sulindac, oxaprozina, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Globulina Inmune RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab,
30 daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindac, ácido

mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetin, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, 5 apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona, y otros glucocorticoides, Metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, 10 trimetobenzamida, ondansetron, granisetron, hidroxizina, acetilleucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, 15 pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de agentes activos secundarios que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de 20 hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, interleucinas, tales como IL-2 (que incluye IL-II recombinante ("rIL2") y canaripox IL-2), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, 25 interferón beta-I a, e interferón gama-I b; y G-CSF; hidroxiurea, butiratos, o derivados de butirato; óxido nitroso, hidroxí urea; HEMOXINTM (NIPRISANTM); véase Patente Estadounidense No. 5,800,819); antagonistas del canal de Gardos, tal como clotrimazol y derivados de triaril metano; 30 Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o un sustituto de sangre tal como HemospanTM o HemospanTM PS (Sangart).

4.2 Proceso para Hacer Formas de Dosis

Las formas de dosis proporcionadas en la presente pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan al mezclar uniformemente (por ejemplo, mezclas directas) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si es necesario, dar forma al producto en la presentación deseada (por ejemplo, compactación tal como compactación con rodillos). Si se desea, las tabletas pueden revestirse por técnicas acuosas o no acuosas estándares.

Una forma de dosis proporcionada en la presente puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma libre de flujo tal como en polvo o gránulos, opcionalmente mezcladas con un excipiente como el anterior y/o una superficie activa o agente de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden hacerse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosis proporcionadas en la presente pueden hacerse utilizando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio, o gelatina.

En una modalidad, el ingrediente activo y excipientes se mezclan directamente y se cargan en, por ejemplo, una cápsula, o se comprimen directamente en tabletas. Una forma de dosis directamente mezclada puede ser

más ventajosa que una forma de dosis compactada (por ejemplo, compactada por rodillos) en ciertos ejemplos, puesto que la mezcla directa puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden provocarse por las partículas transportadas por aire de los ingredientes durante la fabricación utilizando un proceso de compactación.

Las formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos ejemplos debido a que requieren sólo una etapa de mezclado, que la del activo y los excipientes, antes de procesarse en la forma de dosis final, por ejemplo, tableta o cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas o polvos transportados por aire a un mínimo, aunque el proceso de compactación con rodillos puede ser propenso a producir polvo. En procesos de compactación con rodillos, el material compactado a menudo se muele en partículas pequeñas para un proceso adicional. La operación de molienda puede producir cantidades significativas de partículas transportadas por aire, ya que el propósito de esta etapa en la fabricación es reducir el tamaño de la partícula de los materiales. El material molido se mezcla entonces con otros ingredientes antes de fabricar la forma de dosis final.

Para ciertos ingredientes activos, en particular para un compuesto con una baja solubilidad, el tamaño de la partícula del ingrediente activo se reduce a un polvo fino para ayudar a incrementar el índice de solubilización del ingrediente activo. El incremento en el índice de solubilización es a menudo necesario para que el ingrediente activo se absorba efectivamente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para polvos finos para hacer mezclados directamente y cargados en las cápsulas, los excipientes preferiblemente deben proporcionar ciertas

características que hagan a los ingredientes adecuados para el proceso de mezcla directa. Ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una modalidad, por lo tanto, se proporciona en la presente el uso de, excipientes que pueden proporcionar características, que hagan a la mezcla resultante adecuada para el proceso de mezcla directa, por ejemplo, buenas características de flujo.

10 4.2.1. Tamización

El proceso para hacer las composiciones farmacéuticas de la invención preferiblemente incluye la tamización del ingrediente activo y el o los excipientes. En una modalidad, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 750 micras. En otra modalidad, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz con aberturas de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 400 micras. En una modalidad, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micras. Dependiendo del o de los excipientes utilizados, las aberturas de tamiz varían. Por ejemplo, los desintegrantes y aglutinantes se hacen pasar a través de aberturas de aproximadamente 430 micras a aproximadamente 750 micras, de aproximadamente 600 micras a aproximadamente 720 micras, o de aproximadamente 710 micras. Los lubricantes se hacen pasar típicamente a través de aberturas más pequeñas, por ejemplo, tamices de aproximadamente 150 micras a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, el lubricante se hace pasar a través de abertura de un tamiz de aproximadamente 210 micras.

4.2.2. Premezcla

Después de que se tamizaron los ingredientes, el excipiente y el ingrediente activo se mezclaron en una mezcladora de difusión. En una modalidad, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 50 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 45 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 40 minutos, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. En otra modalidad, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 15 minutos.

Cuando se utiliza más de uno de los excipientes, los excipientes pueden mezclarse en una mezcladora de tambor durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, o durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, antes de mezclar con el ingrediente activo.

4.2.3. Compactación por Rodillos

En una modalidad, la pre-mezcla puede opcionalmente pasarse a través de un compactador de rodillos con un molino de martillo adjunto en la descarga del compactador.

4.2.4. Mezcla Final

Cuando se utiliza un lubricante, por ejemplo, estearilfumarato de sodio, el lubricante se mezcla con la pre-mezcla en el final del proceso para completar la composición farmacéutica. Este mezclado adicional es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 5 minutos.

30

4.2.5. Encapsulación

La formulación de la mezcla entonces se encapsula

5

en la cubierta de cápsula de tamaño deseado utilizando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa de tabletas giratoria.

5 **4.3. Equipos**

Los empaques o equipos farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas de dosis proporcionadas en la presente también se proporcionan. Un ejemplo de un equipo comprende un escrito en la forma pre-escrita por una
10 agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para administración a humano.

15 **4.4. Método para el Tratamiento, Prevención y Manejo**

Se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir, y/o manejar ciertas enfermedades o trastornos utilizando las formulaciones, composiciones o forma de dosis
20 proporcionadas en la presente.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con angiogénesis, que incluye dolor, pero no se limita a, Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), Degeneración
25 Macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, trastornos parasíticos, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del CNS, lesiones del CNS, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional
30 y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), trastornos relacionados con el TNF α , y otras diversas enfermedades y trastornos.

56

Ejemplos de padecimientos de cáncer y precancerosos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes Estadounidenses nos. 6,281,230 y 5,635,517 para Muller et al., en varias publicaciones de patentes Estadounidenses para Zeldis, que incluyen publicaciones nos. 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen aquellas descritas en WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre de 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente en sus totalidades para referencia.

Ciertos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tales como melanoma; nodo linfático; mama; cuello uterino; útero; tracto gastrointestinal; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; huesos; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y cánceres relacionados con SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemia aguda y crónica, por ejemplo, leucemias linfoblástica, mielogenous, linfocítica, y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente pueden utilizarse para tratar, prevenir o manejar cualesquier tumores primario o metastásico.

Otros cánceres incluyen, pero no se limitan a, malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiformes, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno con pronóstico deficiente,

5X

glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C&D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma
5 hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda del cariotipo, Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Células B cutáneas, linfoma de Células B grandes difusas, linfoma folicular de
10 grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, que incluye, pero no se limita a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma con derrame pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, esclerodermia,
15 vasculitis cutáneas, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata de hormona refractario, sarcoma de tejido blando resecable de alto riesgo, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma
20 asintomático, mieloma indolente, cáncer de trompas de falopio, cáncer de próstata andrógeno-independiente, cáncer de próstata no metastásico IV andrógeno-dependiente, cáncer de próstata insensible a las hormonas, cáncer de próstata insensible a la quimioterapia, carcinoma de tiroides papilar,
25 carcinoma de tiroides folicular, medular de carcinoma de tiroides, y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastásico. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o a la radiación. En una modalidad, las enfermedades o trastornos son de diversas
30 formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda,

58

que incluye leucemias que son reincidentes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación Estadounidense no. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, que se incorpora en su totalidad para referencia.

5 El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La
10 leucemia puede ser reincidente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación en donde los paciente quienes han tenido una reemisión de leucemia después de la terapia tienen un regreso de las células con leucemia en la medula y una disminución en
15 los glóbulos normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia donde los pacientes, aún después de un tratamiento intensivo, tienen células con leucemia residual en su medula.

En otra modalidad, las enfermedades o trastornos
20 son diversos tipos de linfomas, que incluyen linfoma de No-Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo o neoplasma que surge en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a proliferación monoclonal maligna de células linfoides en
25 sitios del sistema inmune, que incluyen nodos linfáticos, medula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células de manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma
30 linfocítico difuso deficientemente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas hendidas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de

59

linfoma de células de manto que puedan verse bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de zona de manto).

Ejemplos de trastornos y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis indeseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovascular oculares, enfermedades neovascular coroidales, enfermedades neovascular de retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). Ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, artritis, endometriosis, enfermedades de Crohn, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, emaciación, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbestos, trastornos veterinarios, hipercalcemia asociada con malignidad, apoplejía, shock circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de eliminación 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense no. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mezclado de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y dolor post-operatorio.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociados con quemaduras químicas o térmica,

cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendonitis, y dolor miofascial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el simpático, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome de hombro malo, distrofia post-traumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post herpética, dolor relacionado con
10 cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesiones en la medula espinal, dolor post-ictal central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-ictal, neuropatía luetica, y otros padecimientos neuropáticos dolorosos tales como aquellos
15 inducidos por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se utiliza en la presente, los términos "Síndrome de dolor regional complejo," "CRPS" y "CRPS y síndrome relacionado" significa un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea
20 espontáneo o evocado, que incluye alodinia (dolor en respuesta a un estímulo que usualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente sólo es medianamente doloroso); el dolor es desproporcionado al evento incitado (por ejemplo, años de
25 dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una distribución de nervio periférico sencillo; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con un cambio en la piel trófica (crecimiento
30 anormal del cabello y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la publicación de

patente Estadounidense no. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004 que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a MD atrófica (seca), MD exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario retinal (PED), y atrofia del epitelio pigmentario retinal (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense no. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimiento de la epidermis, acné y arrugas.

Como se utiliza en la presente, el término queratosis se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimiento circunscrito de la capa cornea, que incluye pero no se limita a queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis follicularis (enfermedad de Darier), queratosis follicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmaris y plantaris), queratosis pilaris, y estuco queratosis. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verruga senilis, plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a verruga seborreica, verruga senil o papiloma celular basal. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: apariencia rugosa, escamosa, papilas eritematosas, placas, espículas o nódulos en las superficies expuestas (por ejemplo, la cara, manos, orejas, cuello,

62

piernas y tórax) las excrecencias de queratina se refieren como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elatosis, lentiginas pigmentadas, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las
5 células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión de célula-célula normal, infiltrados inflamatorios densos y pequeñas prevalencias de carcinoma celulares escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con sobrecrecimiento de la epidermis incluye,
10 pero no se limita a cualesquier padecimientos, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de sobrecrecimiento de la epidermis, que incluyen pero no se limitan a, infecciones asociadas con el virus de papiloma, queratosis arsénica, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD) espinulosa
15 tricostasis (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosos fetal (ictiosis harlequin), cojinetes articulares, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, soriasis, carcinoma de células escamosas, papilomavirus coefluente y reticulado (CRP), acrocordones, cuernos cutáneos, enfermedades de Cowden
20 (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no
25 se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense no. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados.

30 Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH), hipertensión pulmonar secundaria (SPH), PPH

familiar, PPH esporádica, hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH), hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática, arteriopatía pulmonar trombótica (TPA), arteriopatía pulmonar plexogénica; 5 hipertensión pulmonar clases I a IV funcionales; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, la disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje 10 venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, cardiopatía congénita, infección por el virus del VIH, fármacos y toxinas, tales como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 15 enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios durante el sueño, trastornos de la hipoventilación alveolar, exposición crónica a la altura elevada, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolo-capilar, enfermedad de células falciformes, otros trastornos de coagulación, tromboembolia 20 crónica, enfermedad de los tejidos conectivos, lupus que incluye lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la 25 publicación Estadounidense no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, efusión pleural maligna, efusión exudativa benigna, placas pleurales, calcificación pleural, 30 espesamiento pleural difuso, atelectasis redonda, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen,

pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006, que se incorpora en la presente para referencia. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos

5 causados por los parásitos intracelulares humanos, tales como, pero no se limitan a, *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C.*

10 *cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma spp.*, *Toxoplasma spp.* y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no se limitan a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia*

15 *darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria spp.*, *Hammondia spp.* y *Theileria spp.*, también se abarcan. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis,

20 criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomosis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

25 Ejemplos de enfermedades de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense no. 11/289,723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina deaminasa, deficiencia

30 de anticuerpos con Igs normales o elevadas, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia Ig con hiper-

65

IgM, supresiones de cadenas pesadas de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclases IgG selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada severa ligada a X.

Ejemplos de trastornos del CNS incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Esclerosis Múltiple, u otros trastornos neuroinmunológicos tales como Síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones de la conciencia que se producen durante un corto período de tiempo, y un trastorno amnésico, o alteraciones discretas de la memoria que ocurren en la ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del CNS y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense no. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del CNS y síndromes relacionados, que incluyen, pero no se limitan a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome de post-contusión cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia post-traumática, estado vegetativo crónico, LME completa, LME

incompleta, LME aguda, LME subaguda, LME crónica, síndrome de columna central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de columna anterior, síndrome de conos medularis, síndrome de cauda equina, shock neurogénico, shock espinal, nivel
5 alterado de conciencia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, pérdida de la memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, déficit cognitivo y convulsiones.

10 Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales genéticas, alérgicas y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome de ansiedad respiratoria del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades
15 inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión de reperfusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de
20 injerto, enfermedad auto-inmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

25 Ejemplos de aterosclerosis y padecimientos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación Estadounidense no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero
30 no se limitan a, todas las formas de padecimientos que implican la aterosclerosis, que incluyen restenosis después de la intervención vascular como la angioplastia, implantación

de un stent, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en la presente, que incluyen enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitarse a, angioplastia renal, la
5 intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea de la carótida (PTA), injerto de by-pass coronario, angioplastia con implantación de stent, intervención transluminal percutánea periférica de la ilíaca,
10 femoral o arterias femoral o popliteal, e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. El siguiente cuadro proporciona una lista de arterias sistémicas principales que pueden ser necesarias para el tratamiento, todas de las cuales se contemplan en la presente:

15

20

25

30

5

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Axilar	Hombros y axilas
Braquial	Brazo superior
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Iliaca común	Se divide en arterias ilíacas interna y externa
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pies
Carótida externa	Cuello y regiones de la cabeza externa
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estomago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colón descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y región de la cabeza interna
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, músculos de los glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Del arco palmar	Mano
Peronea	Pantorrilla
Poplitea	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estomago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombros
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colón ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Ejemplos del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense no. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, que se
5 incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonámbulo que come durante el sueño, y sueño disfuncional asociado con padecimientos
10 neurológicos crónicos o inflamatorios. Los padecimientos neurológicos crónicos o inflamatorios, incluyen, pero no se limitan a, Síndrome del Dolor Regional Complejo, dolor en la espalda baja crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia,
15 síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor en la vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica,
20 esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradicinesia, rigidez muscular, temblor parkinsoniano, marcha parkinsoniana, congelación de movimiento, depresión; memoria a largo plazo defectuosa, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS), demencia, inestabilidad postural, trastornos hipocinéticos,
25 trastornos debidos a sinucleína, atrofia de sistema múltiple; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa, síndrome de Shy-Drager, enfermedad neural motora con características Parkinsonianas, demencia con cuerpo de Lewy, trastornos de la patología Tau, parálisis supranuclear
30 progresiva, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, trastornos de patología amiloide, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo,

enfermedad de Wilson, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Chediak-Hagashi, ataxia espinocerebelosa SCA-3, distonía parkinsonismo ligado a X, enfermedad de priones, trastornos hipercinéticos, corea, mal de parkinson; temblores
5 distónicos, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), trauma en el CNS y mioclonías.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación Estadounidense no.
10 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, que se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células falciformes, y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

15 Ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la WO 98/03502 y la WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan en la presente en sus totalidades para referencia. Ejemplos
20 específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de shock tóxico; caquexia; síndrome de ansiedad respiratorio del adulto; enfermedades de la resorción ósea tal como artritis; hipercalcemia; Reacción del Injerto contra Huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por
25 reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; shock circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; y otras enfermedades tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática y otros padecimientos artríticos, shock
30 séptico, sepsis, shock endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, síndrome de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritromatosus

sistémica, ENL en lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como shock séptico, sepsis, shock endotóxico, shock hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por repercusión post isquémica, malaria, infección micobacterial, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo al injerto, padecimientos oncogénicos o cancerosos, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesiones alveolar hiperóxicas, infecciones virales, tales como aquellas causadas por virus de herpes; conjuntivitis viral; o la dermatitis atópica.

En otras modalidades, el uso de formulaciones, composiciones o formas de dosis proporcionadas en la presente en varias aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacuna, adyuvantes de vacuna particularmente anti-cáncer, como se describe en la Publicación Estadounidense No. 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007, que se incorpora en la presente en su totalidad para referencia, también se abarca. Estas modalidades también se relacionan con los usos de las composiciones, formulaciones o formas de dosis proporcionadas en la presente en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos usos tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

25

5. EJEMPLOS

Las modalidades proporcionadas en la presente pueden ser completamente entendidas por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos están destinados para ser ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas de dosis proporcionadas en la presente, pero no son limitantes de ninguna manera.

72

5.1 Ejemplo 1: Cápsula de Dosis de Pomalidomida con una Concentración de 0.5mg

La Tabla 1 ilustra una formulación de lote y formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida con una concentración de 0.5 mg en una cápsula de tamaño #4.

Tabla 1. Formulación de cápsula de pomalidomida con una concentración de 0.5 mg

Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1%	0.5*
Almidón 1500	56%	35
Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.16
Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	resto	resto
Total	100.0%	62.5

*Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 0.5 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #4.

5.2 Ejemplo 2: Cápsula de Dosis de Pomalidomida con una Concentración de 1mg

La Tabla 2 ilustra una formulación de lote y

73

formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida con una concentración de 1 mg en una cápsula de tamaño #4.

5 Tabla 2. Formulación de una cápsula de pomalidomida con una concentración de 1 mg

Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1%	1*
Almidón 1500	56%	70
Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.32
Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	resto	resto
10 Total	100.0%	125

*Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 1 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #4.

25

5.3 Ejemplo 3: Cápsula de Dosis de Pomalidomida con una Concentración de 2 mg

La Tabla 3 ilustra una formulación de lote y formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida de 2 mg en una cápsula de tamaño #2.

30

Tabla 3. Formulación para cápsula de pomalidomida

	Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
	Pomalidomida	~1%	2*
	Almidón 1500	56%	140
5	Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.64
	Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	resto	resto
	Total	100.0%	250

*Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 2 mg de pomalidomida.

10 con una concentración de 2mg

La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.4 Ejemplo 4: Cápsula de Dosis de Pomalidomida con una Concentración de 3 mg

25 La Tabla 4 ilustra una formulación de lote y una formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida con una concentración de 0.5 mg en una cápsula de tamaño #2.

75

Tabla 4. Formulación de cápsula de pomalidomida con una concentración de 3 mg

	Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
	Pomalidomida	~1.6%	3*
5	Almidón 1500	56%	100.8
	Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.45
	Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	Resto	resto
	Total	100.0%	180

*Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 3 mg de pomalidomida.

10 La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039

15 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La

20 mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.5 Ejemplo 5: Cápsula de Dosis de Pomalidomida con una Concentración de 4 mg

25 La Tabla 5 ilustra una formulación de lote y formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida con una concentración 0.5 mg en una cápsula de tamaño #2.

76

Tabla 5. Formulación para cápsula de pomalidomida
con una concentración de 4 mg

Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~1-6%	4*
5 Almidón 1500	56%	134.4
Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.6
Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	resto	resto
Total	100.0%	240

10 *Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 4 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y 15 almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a 20 través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #2.

5.6 Ejemplo 6: 5 Cápsula de Dosis de Pomalidomida
con una Concentración de 5 mg

25 La Tabla 6 ilustra una formulación de lote y una formulación de dosis sencilla para una unidad de dosis sencilla de pomalidomida de 5 mg en una cápsula de tamaño #1.

77

Tabla 4. Formulación para cápsula de pomalidomida

5 con una concentración de 5 mg

Material	Porcentaje en Peso	Cantidad (mg/cápsula)
Pomalidomida	~2%	5*
Almidón 1500	56%	168
Estearilfumarato de Sodio (PRUV)	~0.3%	0.75
Manitol Secado por Aspersión (Mannogem EZ)	resto	resto
10 Total	100.0%	300

*Indica cantidad de pomalidomida que corresponde a la cantidad que proporciona la potencia de 5 mg de pomalidomida.

La pomalidomida se hace pasar a través de un tamiz
15 de 35 mallas. El manitol y el almidón fueron cada uno
separadamente pasados a través de un tamiz de 25 mallas. La
pomalidomida fue pre-mezclada con una porción de manitol y
almidón. La pre-mezcla se molió a través de un tamiz de 0.039
pulgadas. El resto del manitol y el almidón también se
20 molieron a través de un tamiz de 0.039 pulgadas. La pre-
mezcla se mezcló con el resto del manitol y el almidón. Para
esta mezcla, el fumarato de sodio, el cual se hizo pasar a
través de un tamiz de 60 mallas, se mezcló adicionalmente. La
mezcla final se encapsuló en una cápsula de tamaño #1.

25

5.7 Ejemplo 7: Estabilidad de la Formulación

La estabilidad acelerada se evaluó bajo 40°C/75% de
RH, y se determinaron los niveles de impureza durante el
periodo de tiempo de inicio, 1 mes, 3 meses y 6 meses. La
30 estabilidad a largo plazo bajo 25°C/60% de RH también se
evaluó durante 0-24 meses. Para la determinación de los
niveles de impureza, un método de gradiente de HPLC se empleó

28

utilizando las siguientes condiciones:

5	Columna:	Zorbax SB-CN, 150 mm x 4.6 mm id, tamaño de partícula 5 µm		
	Temperatura:	Ambiente		
	Fase Móvil:	A: 10/90 de metanol/0.1% de ácido trifluoroacético		
		B: 80/20 de metanol/0.1% de ácido trifluoroacético		
	Perfil del Gradiente:	<u>Tiempo (minuto)</u>	<u>%A</u>	<u>%B</u>
		0	90	10
		5	90	10
		50	20	80
		51	90	10
		60	90	10

10	Velocidad de Flujo:	1.0 mL/min
	Volumen de Inyección:	25 µL
	Detección:	UV, 240 nm
	Tiempo de Duración:	60 minutos

A partir de los experimentos, se observó que las impurezas en la formulación proporcionadas en la presente siguieron sin cambios a través del período de tiempo investigado. Las características de rendimiento de la dosis también se mantuvieron durante todo el período de tiempo investigado. Estos resultados muestran que las formulaciones proporcionadas en la presente tienen una estabilidad adecuada para usos clínicos y otros.

Aunque los ejemplos de ciertas modalidades particulares se proporcionan en la presente, será aparente para aquellos con experiencia en la técnica que varios cambios y modificaciones pueden hacerse. Tales modificaciones también se pretenden para caer dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

79

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que pesa aproximadamente 62.5 mg y comprende de: 1) pomalidomida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en
5 una cantidad que proporciona 0.5 mg de potencia de pomalidomida, y 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

10 3. La forma de dosis de la reivindicación 2, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

4. La forma de dosis de la reivindicación 3, en donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 35 mg.

15 5. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

6. La forma de dosis de la reivindicación 5, en donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en
20 una cantidad de aproximadamente 0.16 mg.

7. La forma de dosis de la reivindicación 1, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

8. La forma de dosis de la reivindicación 7, en donde el manitol es manitol secado por aspersión.

25 9. La forma de dosis de la reivindicación 8, en donde el manitol secado por aspersión se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de aproximadamente 62.5 mg.

10. La forma de dosis de la reivindicación 1, la
30 cual va a administrarse en la forma de una cápsula de un tamaño 4 o más grande.

11. Una forma de dosis oral que pesa

aproximadamente 125 mg y comprende: 1) pomalidomida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad que proporciona 1 mg de potencia de pomalidomida, y 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. La forma de dosis de la reivindicación 11, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

13. La forma de dosis de la reivindicación 12, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

10 14. La forma de dosis de la reivindicación 13, en donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 70 mg.

15. La forma de dosis de la reivindicación 11, en donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

15 16. La forma de dosis de la reivindicación 15, en donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.32 mg.

17. La forma de dosis de la reivindicación 11, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

20 18. La forma de dosis de la reivindicación 17, en donde el manitol es manitol secado por aspersión.

19. La forma de dosis de la reivindicación 18, en donde el manitol secado por aspersión se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de 25 aproximadamente 125 mg.

20. La forma de dosis de la reivindicación 11, que va a administrarse en la forma de una cápsula de tamaño 4 o más grande.

21. Una forma de dosis oral que pesa 30 aproximadamente 250 mg y comprende: 1) pomalidomida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad que proporciona 2 mg de potencia de pomalidomida, y

91

2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. La forma de dosis de la reivindicación 21, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

23. La forma de dosis de la reivindicación 22, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

24. La forma de dosis de la reivindicación 23, en donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 140 mg.

25. La forma de dosis de la reivindicación 21, en donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

26. La forma de dosis de la reivindicación 25, en donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.64 mg.

27. La forma de dosis de la reivindicación 21, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

28. La forma de dosis de la reivindicación 27, en donde el manitol es manitol secado por aspersion.

29. La forma de dosis de la reivindicación 28, en donde el manitol secado por aspersion se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de aproximadamente 250 mg.

30. La forma de dosis de la reivindicación 21, en la cual va a administrarse en la forma de una cápsula de tamaño 2 o más grande.

31. Una forma de dosis oral que pesa aproximadamente 180 mg y comprende: 1) pomalidomida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad que proporciona 3 mg de potencia de pomalidomida, y 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

32. La forma de dosis de la reivindicación 31, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

g2

33. La forma de dosis de la reivindicación 32, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

34. La forma de dosis de la reivindicación 33, en donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una
5 cantidad de aproximadamente 100 mg.

35. La forma de dosis de la reivindicación 31, en donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

36. La forma de dosis de la reivindicación 35, en
10 donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.45 mg.

37. La forma de dosis de la reivindicación 31, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

38. La forma de dosis de la reivindicación 37, en
15 donde el manitol es manitol secado por aspersion.

39. La forma de dosis de la reivindicación 38, en donde el manitol secado por aspersion se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de aproximadamente 180 mg.

20 40. La forma de dosis de la reivindicación 31, que va a administrarse en la forma de una cápsula de tamaño 2 o más grande.

41. Una forma de dosis oral que pesa aproximadamente 240 mg y comprende: 1) pomalidomida, o una
25 sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad que proporciona 4 mg de potencia de pomalidomida, y 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

42. La forma de dosis de la reivindicación 41, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

30 43. La forma de dosis de la reivindicación 42, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

44. La forma de dosis de la reivindicación 43, en

g2

donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 135 mg.

45. La forma de dosis de la reivindicación 41, en donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

46. La forma de dosis de la reivindicación 45, en donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.6 mg.

47. La forma de dosis de la reivindicación 41, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

48. La forma de dosis de la reivindicación 47, en donde el manitol es manitol secado por aspersion.

49. La forma de dosis de la reivindicación 48, en donde el manitol secado por aspersion se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de aproximadamente 240 mg.

50. La forma de dosis de la reivindicación 41, que va a administrarse en la forma de una cápsula de tamaño 2 o más grande.

51. Una forma de dosis oral que pesa aproximadamente 300 mg y comprende: 1) pomalidomida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad que proporciona 5 mg de potencia de pomalidomida, y 2) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

52. La forma de dosis de la reivindicación 51, en donde el portador o excipiente comprende almidón.

53. La forma de dosis de la reivindicación 52, en donde el almidón es almidón pregelatinizado.

54. La forma de dosis de la reivindicación 53, en donde el almidón pregelatinizado se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 168 mg.

55. La forma de dosis de la reivindicación 51, en

54

donde el portador o excipiente comprende estearilfumarato de sodio.

56. La forma de dosis de la reivindicación 55, en donde el estearilfumarato de sodio se encuentra presente en
5 una cantidad de aproximadamente 0.75 mg.

57. La forma de dosis de la reivindicación 51, en donde el portador o excipiente comprende manitol.

58. La forma de dosis de la reivindicación 57, en donde el manitol es manitol secado por aspersion.

10 59. La forma de dosis de la reivindicación 58, en donde el manitol secado por aspersion se encuentra presente en una cantidad que lleva el peso total de la composición de aproximadamente 300 mg.

60. La forma de dosis de la reivindicación 51, que
15 va a administrarse en la forma de una cápsula de tamaño 1 o más grande.

61. Un método para tratar, prevenir, o manejar cáncer, dolor, Degeneración Macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con
20 asbesto, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del CNS, una lesión CNS, arterosclerosis, hemoglobinopatía, anemia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad viral, una enfermedad genética, una enfermedad alérgica, una
25 enfermedad bacteriana, una enfermedad neovascular ocular, una enfermedad neovascular coroidea, una enfermedad neovascular de la retina, o rubeosis, que comprende administrar a un paciente la forma de dosis oral de cualquiera de las reivindicaciones 1-60.

45

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas y formas de unidad de dosis sencilla de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindolin-1,3-diona, o un
5 estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato, farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan métodos para tratar, manejar o prevenir varios trastornos, tales como cáncer o una enfermedad inflamatoria.

46



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091767

Bogotá D.C., Septiembre 19 de 2011 - 14:48:20

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392736794	19/09/2011	7.602.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR UNIDITARIO	VR CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-121706- -00000-0000

Fecha: 2011-09-19 15:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86



No. 11-121706- -00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

Fecha: 2011-09-19 15:24:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐