

FORMA DE UN COMPUESTO QUE TIENE BIODISPONIBILIDAD MEJORADA Y
FORMULACIONES DE LAS MISMAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente descripción en general se relaciona con formas amorfas de compuestos con baja solubilidad acuosa y velocidades de disolución cuando están en forma cristalina (una sustancia de la clase BCS II), a dispersiones sólidas amorfas de las mismas, a formulaciones farmacéuticas orales de las mismas y a procesos para preparar las dispersiones y formulaciones amorfas. La presente descripción se relaciona específicamente a formas amorfas de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina y dispersiones sólidas amorfas y formulaciones farmacéuticas orales de las mismas, y procesos para preparar las mismas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La biodisponibilidad de un agente terapéutico administrado por vía oral es el grado al cual el agente se absorbe en el cuerpo humano y se vuelve disponible para un blanco *in vivo* (por ejemplo, para interacción o complejación y lo semejante) en un sitio blanco (por ejemplo, en o sobre una célula y lo semejante). Para ser biodisponible, un agente terapéutico en general necesita tener una cierta solubilidad en agua con respecto a la dosis que se administra.

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) es un sistema desarrollado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) para diferenciar formas de ingredientes farmacéuticos activos (API) con base en su

solubilidad y permeabilidad intestinal, como sigue: Clase I: alta solubilidad, alta permeabilidad; Clase II: baja solubilidad, alta permeabilidad; Clase III: alta solubilidad, baja permeabilidad y Clase IV: baja solubilidad, baja permeabilidad. La formulación de composiciones de un API del BCS tipo II para mejorar la solubilidad y así mejorar la biodisponibilidad puede ser un desafío.

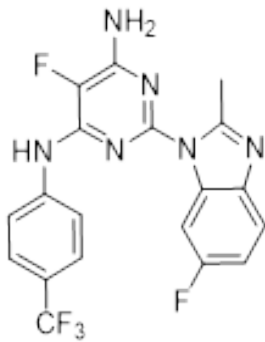
Una de las formas en donde algunos compuestos pueden ser más solubles es producir una forma amorfa del compuesto. Sin embargo, la producción de formas amorfas de algunos compuestos puede ser difícil, y es particularmente difícil producirlas en una forma amorfa suficientemente estable para utilizarse en la formulación farmacéutica. En algunos casos, se puede utilizar una dispersión sólida amorfa (ASD) para aumentar la solubilidad y biodisponibilidad de algunas sustancias. Sin embargo, es difícil identificar una formulación de ASD que sea estable y que no interfiera con la biodisponibilidad del ingrediente farmacéutico activo (API).

20

Como un resultado, sigue existiendo una necesidad continua en la técnica y una demanda continua en el mercado de composiciones farmacéuticas que tengan una mejor disolución y biodisponibilidad que proporcionen facilidad de dosificación y una mayor carga del API.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto descrito en la presente, una forma amorfa de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina, tiene la fórmula del compuesto A:



COMPUESTO A

En otro aspecto descrito en la presente, la forma amorfa del Compuesto A es al menos el 90% amorfa.

En otro aspecto descrito en la presente, la forma amorfa del Compuesto A es una forma amorfa sustancialmente pura.

En un aspecto descrito en la presente, una dispersión sólida amorfa (ASD) comprende, la forma amorfa del Compuesto A y un polímero estabilizante.

En otro aspecto descrito en la presente, el polímero estabilizante se selecciona de polivinilpirrolidona o succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En otro aspecto descrito en la presente, el polímero estabilizante es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En otro aspecto descrito en la presente, la cantidad en peso del Compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en una proporción entre aproximadamente 5:95 a aproximadamente 60:40.

En otro aspecto descrito en la presente, la cantidad en peso del Compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en una proporción de entre aproximadamente

10:90 y aproximadamente 40:60.

En un aspecto descrito en la presente, la ASD se obtiene mediante vaciado con solvente de una solución que comprende, el
5 Compuesto A y el polímero estabilizante.

En un aspecto descrito en la presente, la ASD se obtiene secando por atomización una solución que comprende, el Compuesto A y el polímero estabilizante.
10

En un aspecto descrito en la presente, un proceso para preparar la ASD comprende, (a) disolver el Compuesto A y uno o más polímeros estabilizantes en un solvente para formar una solución; y (b) secar la solución para formar una ASD, en donde
15 el Compuesto A está presente en forma amorfa.

En otro aspecto descrito en la presente, el solvente se selecciona de acetona, metiletilcetona, diclorometano o metanol.

En otro aspecto descrito en la presente, la solución se seca mediante vaciado con solvente para formar la ASD del Compuesto A.
20

En otro aspecto descrito en la presente, la solución se seca mediante secado por atomización para formar la ASD del Compuesto A.
25

En un aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica que comprende, una mezcla de la ASD del Compuesto A y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
30

En otro aspecto descrito en la presente, uno o más

excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un diluyente, un desintegrante, un lubricante o un tensoactivo.

En otro aspecto descrito en la presente, el tensoactivo se
5 selecciona de laurilsulfato de sodio o Poloxamer 407.

En un aspecto descrito en la presente, un proceso para preparar la composición farmacéutica comprende, (a) triturar una ASD del Compuesto A para formar un polvo de dispersión sólido;
10 (b) mezclar el polvo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; (c) granular la mezcla para formar un granulado; y (d) formar comprimidos o encapsular el granulado para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo que muestra un proceso para fabricar comprimidos descritos en la presente a partir de una dispersión de secado por atomización (SDD) del
20 Compuesto A y un polímero estabilizante.

La Figura 2 muestra un perfil de difracción de rayos X de potencia del Compuesto A natural (Forma I).

25 La Figura 3 muestra una superposición de perfiles de difracción de rayos X en polvo de la Forma I y de las Formas A y B del polimorfo cristalino del Compuesto A.

La Figura 4 muestra una superposición de perfiles de
30 calorimetría de exploración diferencial (DSC) de las Formas I, A y B del Compuesto A.

La Figura 5 muestra un termógrafo de DSC de HPMC-AS L y HPMC-AS L triturados con el Compuesto A que tiene la Forma A.

La Figura 6 muestra un termograma de DSC de PVP CL y PVP CL triturado con el Compuesto A que tiene la Forma A.

La Figura 7 muestra un termograma de DSC de PVP VA y PVP VA triturado con el Compuesto A que tiene la Forma A.

La Figura 8 muestra un termograma de DSC de PVP K30 y PVP K30 triturados con el Compuesto A que tiene la Forma A.

La Figura 9 muestra un termograma de DSC de ftalato de HPMC y ftalato de HPMC triturados con el Compuesto A que tiene la Forma A.

La Figura 10 muestra un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto A que tiene la Forma A, una mezcla física del Compuesto A que tiene la Forma A y un polímero, y una ASD del Compuesto A con base en HPMCAS-LG sin un tensoactivo.

La Figura 11 muestra un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto A que tiene la Forma A, una mezcla física del Compuesto A que tiene la Forma A y un polímero, y una ASD del Compuesto A con base en HPMCAS-LG que contiene Poloxamer 407.

La Figura 12 muestra un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto A que tiene la Forma A, una mezcla física del Compuesto A que tiene la Forma A y un polímero, y una ASD del Compuesto A con base en HPMCAS-LG que contiene laurilsulfato de sodio (SLS).

La Figura 13A muestra un termograma de DSC de una mezcla física del Compuesto A que tiene la Forma A y un polímero sin tensoactivo.

5 La Figura 13B muestra un termograma de DSC de una ASD del Compuesto A que no contiene tensoactivo.

Figura 14A muestra un termograma de DSC de una mezcla física del Compuesto A, polímero y Poloxamer 407.

10

La Figura 14B muestra un termograma de DSC de una ASD del Compuesto A que contiene Poloxamer 407.

La Figura 15A muestra un termograma de DSC de una mezcla física del Compuesto A, el polímero y el SLS.

15

La Figura 15B muestra un termograma de DSC de una ASD del compuesto A que contiene SLS.

La Figura 16 muestra un termograma de la DSC de ASD con diferentes cantidades del compuesto A.

20

La Figura 17 muestra un difractograma de rayos X en polvo de las ASD con diferentes cantidades del compuesto A.

25

La Figura 18 muestra un difractograma de rayos X en polvo del Compuesto A y dos diferentes SDD, uno con PVP-VA-64 y el otro con HPMC-AS-L.

La Figura 19 muestra un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las SDD del Compuesto A con HPMC-AS-LG y con PVP-VA-64.

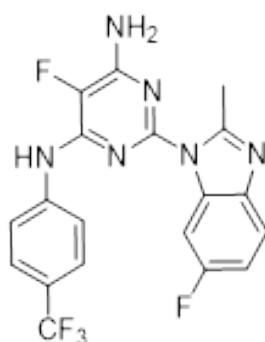
30

La Figura 20 muestra difractogramas de rayos X en polvo del Compuesto A que tiene la Forma A, una SDD del Compuesto A con HPMC-AS, una mezcla del Compuesto A con HPMC-AS utilizada en una formulación del comprimido activo y HPMC-AS utilizada en una formulación de placebo.

La Figura 21 muestra la desintegración de los comprimidos de formulación activa a 1 minuto con concentraciones variables de Poloxamer 407 después del almacenamiento a 40°C/75% de RH bajo condiciones abiertas durante 6 meses.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto descrito en la presente, una forma amorfa de 5-fluoro-2-(6-fluoro-2-metil-1H-bencimidazol-1-il)-N-[4-(trifluorometil)fenil]pirimidin-4,6-diamina, que tiene la fórmula del compuesto A:



COMPUESTO A

En otro aspecto descrito en la presente, la forma amorfa del Compuesto A es al menos el 90% amorfa.

En otro aspecto descrito en la presente, la forma amorfa del Compuesto A es una forma amorfa sustancialmente pura.

En un aspecto descrito en la presente, una dispersión sólida amorfa (ASD) comprende la forma amorfa del Compuesto A y un

polímero estabilizante.

En otro aspecto descrito en la presente, el polímero estabilizante se selecciona de polivinilpirrolidona y succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

10

En otro aspecto descrito en la presente, el polímero estabilizante es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

15

En otro aspecto descrito en la presente, la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en una proporción de entre aproximadamente 5:95 y aproximadamente 60:40.

20

En otro aspecto descrito en la presente, la cantidad en peso del compuesto A a la cantidad en peso del polímero estabilizante está en una proporción de entre aproximadamente 10:90 a aproximadamente 40:60.

25

En un aspecto descrito en la presente, la ASD se obtiene mediante vaciado con solvente de una solución que comprende el Compuesto A y el polímero estabilizante.

En otro aspecto descrito en la presente, la ASD se obtiene secando por atomización una solución que comprende el Compuesto A y el polímero estabilizante.

30

En un aspecto descrito en la presente, un proceso para preparar la ASD que comprende, (a) disolver el Compuesto A y uno o más polímeros estabilizantes en un solvente para formar una solución; y (b) secar la solución para formar una ASD, en donde

el Compuesto A está presente en forma amorfa.

En otro aspecto descrito en la presente, el solvente se selecciona de acetona, metiletilcetona, diclorometano o metanol.

5

En otro aspecto descrito en la presente, la solución se seca mediante vaciado con solvente para formar la ASD del Compuesto A.

10

En otro aspecto descrito en la presente, la solución se seca secando por atomización para formar la ASD del Compuesto A.

En un aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica comprende, una mezcla del ASD del Compuesto A y uno
15 o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto descrito en la presente, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un diluyente, un desintegrante, un lubricante o un tensoactivo.

20

En otro aspecto descrito en la presente, el tensoactivo se selecciona de laurilsulfato de sodio o Poloxamer 407.

En un aspecto descrito en la presente, un proceso para
25 preparar la composición farmacéutica comprende, (a) triturar una ASD del Compuesto A para formar un polvo de dispersión sólido; (b) mezclar el polvo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla; (c) granular la mezcla para formar un granulado; y (d) formar comprimidos o encapsular el
30 granulado para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.

DEFINICIONES

El término "amorfo", como se utiliza en la presente, se relaciona con una forma de un compuesto en estado sólido que carece de una estructura cristalina regular. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que el Compuesto A amorfo requiere menos energía para la disolución que el Compuesto A cristalino, y este requerimiento de energía de disolución reducida contribuye, al menos en parte, a una mayor velocidad de disolución y/o un tiempo de inicio terapéutico potencialmente disminuido exhibido por la forma amorfa del Compuesto A y composiciones del mismo.

El término "Forma I" se relaciona con una forma del compuesto A como se describe en la Publicación Internacional Número W02014/081906. El compuesto A y los métodos para preparar una forma cristalina (no amorfa) de los mismos se describen en la presente. Cuando se sintetiza de acuerdo con el proceso descrito en la W02014/081906, el Compuesto A se obtiene como un polvo cristalino, con un punto de fusión de 240 a 242°C. Los compuestos descritos en la misma son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo tumores sólidos y cánceres hematológicos tales como, pero sin limitarse a, glioma difuso intrínseco de tronco (DIPG), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, sarcoma y cánceres hematológicos, entre otros.

25

Los términos "Forma A" y "Forma B" se relacionan con formas del Compuesto A que son formas polimorfas cristalinas anhidras purificadas. Los estudios adicionales del Compuesto A, descritos en el Ejemplo 1, a continuación, han demostrado que la Forma A es la forma cristalina anhidra más estable del compuesto, y la Forma B se convierte en la Forma A. En la Forma A cristalina estable, el Compuesto A es una sustancia del BCS II.

30

Aunque se pueden producir formas de dosificación oral del Compuesto A en la Forma A cristalina, se han utilizado diversos métodos para aumentar la solubilidad y/o la velocidad de disolución del compuesto en dichas formulaciones, incluida la micronización del Compuesto A antes de la formulación, y la inclusión de excipientes farmacéuticos tales como desintegrantes y tensoactivos. En el Ejemplo 2, a continuación, se proporcionan ejemplos de dichas formas de dosificación oral.

Las formas de dosificación oral en cápsulas solubilizadas se pueden producir a partir de una forma cristalina del Compuesto A. Estas cápsulas se pueden producir al disolver el Compuesto A que tiene la Forma A, en un solvente orgánico miscible en agua, tal como polietilenglicol 300 o 400, etanol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y/o dimetilsulfóxido y un tensoactivo no iónico como polysorbate 20, polysorbate 80, Solutol HS 15, monooleato de sorbitán, Poloxamer 407, Gelucire 44/14 u otro tensoactivo adecuado. En los Ejemplos 3 y 4, a continuación, se proporcionan ejemplos de dichas formulaciones en cápsulas. Con la inclusión de excipientes en forma solubilizada, el tamaño de la cápsula limitó la carga de API en una cápsula estándar. Por ejemplo, la cápsula utilizada en el Ejemplo 4, a continuación, contenía 10 ó 50 mg del compuesto A. con el fin de administrar dosis más altas del compuesto A, a un sujeto humano, como se hizo en las pruebas clínicas analizadas en el Ejemplo 11, se tuvieron que administrar más cápsulas para proporcionar la dosis requerida.

FORMA AMORFA DEL COMPUESTO A

La forma amorfa del compuesto A descrita en la presente es

significativamente más soluble que las formas cristalinas del compuesto descrito anteriormente. La forma amorfa del Compuesto A es estable cuando se formula con un polímero como una dispersión sólida amorfa (ASD). La matriz de compuesto-polímero resultante, como se describe a continuación, conduce a una mayor solubilidad de la forma amorfa del Compuesto A en la ASD y a una mayor capacidad de carga de API en la ASD. Por lo tanto, la cantidad de API que se puede cargar en un comprimido o cápsula aumenta significativamente, minimizando de esta manera la necesidad de administrar grandes cantidades de comprimidos o cápsulas para una sola dosis terapéuticamente efectiva.

En un aspecto, la forma amorfa del Compuesto A en la ASD descrito en la presente es al menos 90% amorfa, de mayor preferencia al menos 95% amorfa, incluso de mayor preferencia al menos 99% amorfa. En otro aspecto, la forma amorfa del Compuesto A es una forma amorfa sustancialmente pura. En otro aspecto, la forma amorfa sustancialmente pura del Compuesto A, no contiene una cantidad detectable de una forma cristalina del Compuesto A.

20

DISPERSIÓN SÓLIDA

La forma amorfa del Compuesto A se puede producir en una forma estable cuando se combina con un polímero estabilizante en una ASD. Como se utiliza en la presente, el término “dispersión sólida” se relaciona con una dispersión sólida amorfa (ASD), en la cual un API está presente en forma sustancialmente amorfa dentro de una matriz polimérica estabilizante. Para ser efectiva, el polímero estabilizante de preferencia es compatible con el compuesto, y capaz de liberar el compuesto de la matriz polimérica estabilizante formada con el mismo cuando se administra a un sujeto.

Se han desarrollado diversas técnicas para preparar dispersiones sólidas, incluyendo la extrusión por fusión en caliente, la co-precipitación, el secado por atomización, la solidificación por fusión en caliente o la colada con solvente. Las dispersiones sólidas preparadas a partir de dichos diferentes métodos por lo tanto pueden diferir en propiedades con base en la matriz formada con el polímero de dispersión, tales como porosidad, área superficial, densidad, estabilidad, higroscopicidad, disolución y por lo tanto biodisponibilidad.

En un aspecto descrito en la presente, la ASD del Compuesto A se produce mediante vaciado con solvente. En otro aspecto descrito en la presente, la ASD se produce mediante secado por atomización, en cuyo caso la ASD está en la forma de una dispersión de secado por atomización (SDD).

Los términos “polímero estabilizante” y “matriz polimérica estabilizante” se relacionan con los polímeros descritos en la presente para preparar una ASD que, cuando se mezclan con una forma amorfa del Compuesto A, forman una matriz que es efectiva para estabilizar la forma amorfa del Compuesto A, reduciendo así la transformación del Compuesto A amorfo al Compuesto A cristalino cuando está contenido en el mismo. En un aspecto, el polímero estabilizante se selecciona de hidroxipropilmetilcelulosa (“hidromelosa” o HPMC), succinato acetato (HPMCAS), polivinilpirrolidona (“povidona” o PVP) o un copolímero de vinilpirrolidona-vinilacetato (“copovidona” o PVP VA 64). El polímero estabilizante de preferencia es uno a partir del cual el Compuesto A se puede hacer fácilmente biodisponible para un sujeto, cuando se administra por vía oral al mismo. En otro aspecto, el polímero estabilizante se selecciona de HPMCAS,

HPMCAS de tipo L o HPMCAS de tipo M. El tipo L se relaciona con una alta proporción de sustitución de succinoilo a acetilo en el polímero, mientras que el tipo M tiene una proporción media, cada uno de los cuales se disuelve a diferentes niveles de pH.

5 En otro aspecto, el polímero estabilizante es HPMCAS de tipo L.

En un aspecto descrito en la presente, la ASD opcionalmente puede incluir un tensoactivo, mejorando adicionalmente la solubilidad del Compuesto A en la ASD. En otro aspecto, el
10 tensoactivo se selecciona entre laurilsulfato de sodio y Poloxamer 407. En otro aspecto, el tensoactivo es Poloxamer 407.

En un aspecto descrito en la presente, la proporción del Compuesto A al polímero estabilizante en la ASD estabiliza la
15 forma amorfa del Compuesto A en la matriz. En otro aspecto descrito en la presente, la proporción compuesto:polímero se selecciona de un intervalo de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 60:40 en peso, o un intervalo de aproximadamente 10:90 a aproximadamente 40:60 en peso. En otro aspecto descrito
20 en la presente, la proporción compuesto:polímero es de aproximadamente 40:60 en peso. En un aspecto descrito en la presente, sin excipientes presentes en la ASD, la cantidad de carga del Compuesto A se selecciona de un intervalo de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso, o un intervalo
25 de aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso. En otro aspecto descrito en la presente, la cantidad de carga del Compuesto A es aproximadamente el 40% en peso.

En un aspecto descrito en la presente, el proceso para
30 preparar una ASD del Compuesto A implica disolver el Compuesto A en uno o más polímeros estabilizantes en un líquido solvente para formar una solución, luego secar la solución para formar

una dispersión sólida en donde el Compuesto A está presente en una matriz del compuesto-polímero como una forma amorfa. En otro aspecto descrito en la presente, el paso de secado se lleva a cabo mediante vaciado con solvente. En otro aspecto descrito en la presente, el paso de secado se realiza mediante secado por atomización. En otro aspecto descrito en la presente, el solvente utilizado se selecciona con base en la solubilidad del Compuesto A en el solvente.

En otro aspecto descrito en la presente, el solvente seleccionado cumple con los requisitos y estándares de la química ecológica como se expone en las Directrices sobre Impurezas para Solventes Residuales establecidas por la Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos por el Registro de Productos Farmacéuticos para Usos Humanos (Directrices ICH). En otro aspecto descrito en la presente, también se pueden utilizar medios mecánicos tales como calor y agitación para facilitar la disolución del Compuesto A en el solvente líquido. El solvente líquido también puede comprender una fracción no orgánica, por ejemplo, agua. Los ejemplos no limitantes de solventes adecuados que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, mezclas de agua-alcohol, metanol, etanol, isopropanol, acetona y metiletilcetona. En un aspecto, el solvente utilizado es acetona, etanol, isopropanol o metiletilcetona. En otro aspecto, el solvente es acetona.

En un aspecto descrito en la presente, el secado por atomización se puede utilizar para producir la ASD del Compuesto A. En general, el secado por atomización es un proceso mediante el cual, una solución que comprende la sustancia disuelta y un polímero estabilizante se atomiza rápidamente sobre una corriente de aire caliente, dando como resultado la formación de

polvo seco. En otro aspecto descrito en la presente, la ASD se puede moler o pulverizar opcionalmente para proporcionar una forma de polvo fino o micronizado de la ASD. La ASD resultante o el polvo del mismo se puede cargar directamente en cápsulas para administración oral. En otro aspecto descrito en la presente, la composición farmacéutica puede comprender la ASD o polvo del mismo mezclado con uno o más excipientes adicionales. En un aspecto proporcionado en la presente, la composición farmacéutica comprende, una cantidad de la ASD se selecciona de un intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 90% en peso, un intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% en peso, un intervalo de desde aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso, o un intervalo de desde aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso. En otro aspecto proporcionado en la presente, la composición farmacéutica que comprende, una cantidad de ASD se selecciona desde un intervalo de 40% a aproximadamente el 60% en peso.

En un aspecto proporcionado en la presente, la ASD o una composición farmacéutica del mismo comprende, una suspensión acuosa para administración oral. En otro aspecto, la suspensión acuosa se puede preparar disolviendo la ASD o una composición farmacéutica del mismo (por ejemplo, uno o más comprimidos o cápsulas) en agua. En otro aspecto, se puede administrar una dosis terapéuticamente efectiva de la suspensión acuosa a un paciente, tal como un niño pequeño, que tiene dificultad para tragar un comprimido o cápsula.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

30

El término “excipiente”, como se utiliza en la presente, significa cualquier sustancia, no por sí misma, un agente

terapéutico, que se utiliza como un portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o se agrega a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de la unidad de dosis de la composición en un artículo discreto, como una cápsula o comprimido adecuado para administración oral. Los excipientes incluyen, a manera de ilustración y sin limitación, diluyentes, desintegrantes, agentes aglutinantes, adhesivos, tensoactivos, lubricantes, deslizantes, agentes modificadores de superficies, sustancias agregadas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, sabores, colorantes, fragancias y sustancias agregadas para mejorar la apariencia de la composición.

En un aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica que comprende una ASD del Compuesto A y un polímero estabilizante en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puede contener una cantidad deseada del compuesto A por unidad de dosis y, si está destinado para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de una unidad de dosis seleccionada de un comprimido, pastilla, píldora, cápsula dura o blanda, un romboide, un sello, un polvo, gránulos o una suspensión. En un aspecto descrito en la presente, la composición farmacéutica está en la forma de una unidad de dosis discreta que contiene una cantidad predeterminada del compuesto A, tal como un comprimido o cápsula. En un aspecto preferido, la unidad de dosis discreta es un comprimido.

EXCIPIENTES

En otro aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender

opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los diluyentes adecuados, solos o en combinación, se pueden seleccionar de lactosa, incluyendo lactosa anhidra o monohidrato de lactosa; almidones, incluyendo los almidones directamente comprimibles e hidrolizados; manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa y dextrosa monohidrato; diluyentes a base de sacarosa, incluyendo el azúcar de repostería; diluyentes a base de calcio incluyendo sulfato cálcico monobásico monohidratado, fosfato cálcico dibásico dihidratado; sulfato de calcio dihidrato o lactato de calcio granular trihidratado; dextranos; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; amilosa; celulosas que incluyen fuentes de calidad alimentaria de celulosa amorfa y celulosa en polvo: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada o co-procesada, celulosa microcristalina extragranular o celulosa microcristalina silicificada; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y lo semejante. En otro aspecto descrito en la presente, dichos diluyentes pueden estar presentes como parte del peso total de la composición en un intervalo seleccionado de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60% o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50%. Los diluyentes seleccionados de preferencia exhiben propiedades de flujo adecuadas y, cuando se desean comprimidos, mejoran la compresibilidad.

En otro aspecto descrito en la presente, los diluyentes farmacéuticamente aceptables, solos o en combinación, se pueden seleccionar de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada o co-procesada, celulosa microcristalina extragranular o celulosa microcristalina silicificada o monohidrato de lactosa. En otro aspecto descrito

en la presente, dichos diluyentes pueden estar presentes como parte del peso total de la composición en un intervalo de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50%. En otro aspecto descrito en la presente, dichos diluyentes pueden estar presentes
5 en aproximadamente el 40% del peso total de la composición.

En un aspecto, se ha encontrado que la lactosa y la celulosa microcristalina, individualmente o en combinación, son químicamente compatibles con el Compuesto A, después de la
10 comparación con otros diluyentes. En otro aspecto, la celulosa microcristalina extragranular, es decir, la celulosa microcristalina agregada a una composición después de un paso de granulación, se puede utilizar para mejorar la dureza (para comprimidos). En otro aspecto, la monohidrato de lactosa
15 proporciona una composición farmacéutica que tiene velocidades de liberación adecuadas del Compuesto A, estabilidad y fluidez de pre-compresión.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, opcionalmente comprenden uno o más desintegrantes
20 farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimidos. Los desintegrantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, almidones, que incluyen almidón glicolato de sodio y almidones de maíz pregelatinizados, arcillas, celulosas tales como, celulosa
25 purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio, alginatos, crospovidona y gomas tales como gomas de agar, guar, algarroba, karaya, pectina y tragacanto. La croscarmelosa de sodio es un desintegrante
30 preferido para la desintegración de comprimidos o cápsulas. La croscarmelosa de sodio confiere capacidades de desintegración intragranulares superiores a las composiciones granuladas

descritas en la presente.

Los desintegrantes se pueden agregar en cualquier paso adecuado durante la preparación de la composición, en particular
5 antes de la granulación o durante un paso de lubricación antes de la compresión. Dichos desintegrantes, si están presentes, constituyen en total de aproximadamente el 0.2% a aproximadamente el 30%, de preferencia aproximadamente el 0.2% a aproximadamente el 10%, de mayor preferencia aproximadamente el 1% a
10 aproximadamente el 6% del peso total de la composición.

Las composiciones descritas en la presente opcionalmente comprenden uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, en particular
15 para formulaciones de comprimidos. Dichos agentes aglutinantes y adhesivos de preferencia imparten cohesión suficiente al polvo que se está comprimiendo para permitir las operaciones de procesamiento normales tales como, calibrado, lubricación, compresión y envasado, pero todavía permiten que el comprimido
20 se desintegre y la composición se absorba después de la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, goma arábiga; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero sin limitarse a, almidones pregelatinizados; celulosas
25 tales como, pero sin limitación, metilcelulosa y carmelosa de sodio; ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de magnesio y aluminio; polietilenglicol; goma guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos, HPMC, hidroxipropilcelulosa;
30 acetato succinato de hidroxipropilcelulosa (HPMC-AS) y etilcelulosa. Dichos agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total aproximadamente el 0.5% a

aproximadamente el 60%, de preferencia aproximadamente el 0.75% a aproximadamente el 40% y de mayor preferencia aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% del peso total de la composición.

5 En un aspecto descrito en la presente, las composiciones comprenden opcionalmente uno o más tensoactivos farmacéuticamente aceptables como excipientes para mejorar la biodisponibilidad del Compuesto A. Los ejemplos no limitantes de tensoactivos que se pueden utilizar incluyen compuestos de amonio
10 cuaternario, por ejemplo, dioctilsulfosuccinato de sodio, éteres de polioxietilenalquilfenilo, por ejemplo, nonoxynol 9, nonoxynol 10 y octoxynol 9, Poloxámeros (copolímeros en bloque de poloxietileno y polipropileno, tales como, Poloxamer 407), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por
15 ejemplo, polioxietileno (8), mono y diglicéridos caprílico/cáprico, aceite de ricino polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40), éteres de polietilenalquilo, por ejemplo, cetoesteariléter de poloxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno,
20 por ejemplo, estearato de polioxietileno (40), ésteres de polioxietilensorbitán, por ejemplo, polysorbate 20 y polysorbate 80 (por ejemplo, Tween 80), ésteres grasos de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol, laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico,
25 oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácido graso de glicerilo, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán, tiloxapol y mezclas de los mismos. En otro aspecto descrito en la presente, en particular se prefieren
30 los tensoactivos aniónicos tales como Poloxamer 407. Dichos tensoactivos, si están presentes, constituyen en total aproximadamente el 0.25% a aproximadamente el 20%, de preferencia

de aproximadamente el 0.4% a aproximadamente el 10% y de mayor preferencia aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 5% del peso total de la composición.

5 En un aspecto descrito en la presente, las composiciones opcionalmente comprenden uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, behaptato de glicerilo; ácido esteárico y sales
10 de los mismos, incluyendo magnesio, calcio y estearato de sodio; aceites vegetales hidrogenados; silicio coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzonato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leucina; polietilenglicol; oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. En
15 otro aspecto descrito en la presente, el estearato de magnesio es un lubricante preferido utilizado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones de comprimidos. Dichos lubricantes, si están presentes, constituyen aproximadamente el
20 0.1% a aproximadamente el 10%, de preferencia aproximadamente el 0.25% a aproximadamente el 5%, de mayor preferencia aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 3% del peso total de la composición.

25 Los antiadherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o deslizante preferido que se utiliza, por ejemplo, para reducir la adherencia de la formulación a las superficies del equipo y para reducir la
30 estática a medida que se mezcla la composición. El talco, si está presente, constituye aproximadamente el 0.1% a aproximadamente el 10%, de mayor preferencia aproximadamente el

0.25% a aproximadamente el 5% y todavía de mayor preferencia aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 2% del peso total de la composición.

5 Se pueden utilizar deslizantes para favorecer el flujo de polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio. En particular se prefiere el dióxido de silicio coloidal. Dicho
10 deslizante, si está presente, constituye de aproximadamente el 0.1% a aproximadamente el 5%, de mayor preferencia aproximadamente el 0.25% a aproximadamente el 5%, de mayor preferencia aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 3% del peso total de la composición.

15

Otros excipientes tales como, colorantes, saborizantes y edulcorantes son conocidos en la técnica farmacéutica y se pueden utilizar en las composiciones descritas en la presente. Los comprimidos se pueden recubrir, por ejemplo, con un recubrimiento
20 entérico, un recubrimiento cosmético no funcional, un recubrimiento de compresión en polvo seco o sin recubrir. Las composiciones descritas en la presente además pueden comprender, por ejemplo, agentes tampón.

25 En un aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica comprende aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60% en peso de una ASD del Compuesto A y HPMC-AS, de preferencia un SDD, en donde la relación del Compuesto A a HPMC-AS es aproximadamente 10:90 a aproximadamente 40:60. En otro
30 aspecto, la composición farmacéutica además comprende aproximadamente el 30% a aproximadamente el 50% de celulosa microcristalina y monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio

en un intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6% en peso, Poloxamer 407 en un intervalo de aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 5% en peso, y estearato de magnesio en un intervalo de aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 3% en peso. En otro aspecto, la composición farmacéutica además comprende dióxido de silicio coloidal en un intervalo de aproximadamente el 0.5% a aproximadamente 2%.

En un aspecto descrito en la presente, el proceso para preparar una composición farmacéutica comprende mezclar una ASD de la mezcla del Compuesto A con uno o más excipientes para formar una mezcla, a continuación formar comprimidos o encapsular la mezcla para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente.

En otro aspecto descrito en la presente, como se muestra en la Figura 1, el proceso para preparar una composición farmacéutica comprende, (a) mezclar una ASD del Compuesto A con uno o más excipientes para formar una mezcla, (b) granular la mezcla para formar un granulado, y (c) formar comprimidos o encapsular el granulado para formar comprimidos de cápsulas respectivamente. El granulado se puede preparar inicialmente como un granulado en seco. La granulación en seco se puede lograr mediante compactación, por ejemplo, mediante compactación con rodillo o agitación, seguido por un proceso, tal como trituración en un cribador o fraccionamiento en un mezclador o molino, para formar material particulado. De preferencia, se agrega un lubricante antes de la formación de comprimidos. La preparación del granulado se puede realizar de forma independiente con un fraccionamiento alto o bajo. El proceso preferido forma un granulado que exhibe una uniformidad de contenido aceptable, se desintegra fácilmente, fluye con suficiente facilidad para que la variación de peso se pueda controlar de manera confiable

durante el relleno de la cápsula o la formación de comprimidos, y es lo suficientemente denso a granel para que un lote se pueda procesar en el equipo seleccionado para exhibir características de forma de dosificación aceptables.

5

Los excipientes para las composiciones de comprimidos descritos en la presente de preferencia se seleccionan para proporcionar un tiempo de desintegración de menos de aproximadamente 30 minutos, de preferencia aproximadamente 20 minutos o menos, de mayor preferencia aproximadamente 10 minutos o menos, y todavía de mayor preferencia aproximadamente 5 minutos o menos, en una prueba de desintegración estándar.

DOSIS TERAPÉUTICAS DEL COMPUESTO A

15

En un aspecto descrito en la presente, una composición farmacéutica incluye formas de dosificación unitaria de una ASD del Compuesto A administrado como una unidad de dosis. El término “unidad de dosis” en la presente significa una porción de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico o profiláctico, en el caso de la presente el Compuesto A, es adecuado para una sola administración oral para proporcionar un efecto terapéutico. En general, se desea una unidad de dosis por administración única para proporcionar una dosis que comprenda una cantidad suficiente del agente para producir el efecto deseado. La administración de dichas dosis se puede repetir según sea necesario.

Como se utiliza en la presente, los términos “cantidad efectiva”, “cantidad profilácticamente efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” significan una cantidad del compuesto A en la forma de una ASD que es efectiva para producir el efecto

profiláctico, terapéutico, mejorador, inhibidor o preventivo deseado en un cáncer de un paciente que lo necesite.

Como se utiliza en la presente, el término "cantidad efectiva", en el contexto de administrar una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A en la forma de una ASD a un paciente, se relaciona con la cantidad del compuesto A en la forma de una ASD que es suficiente para alcanzar al menos uno o más de los siguientes efectos, según corresponda, en un paciente o en las células del paciente: (i) inhibición de la proliferación tumoral; (ii) reducción del tamaño o la cantidad de un tumor; (iii) reducción o mejora en la gravedad de un cáncer o un síntoma asociado con el mismo; (iv) prevención de la progresión de un cáncer o un síntoma asociado con el mismo; (v) regresión de un cáncer o un síntoma asociado con el mismo; (vi) prevención del desarrollo o aparición de un cáncer o un síntoma asociado con el mismo; (vii) prevención de la recurrencia de un cáncer o un síntoma asociado con el cáncer; (viii) reducción de la duración de un síntoma asociado con un cáncer; (ix) reducción o eliminación de la población de células madre cancerosas o de células madre tumorales; (x) reducción o eliminación del crecimiento de un tumor o neoplasia; (xi) reducción o eliminación de la proliferación de células cancerígenas o células tumorales; (xii) reducción o eliminación de la formación de un tumor o neoplasma que se sobre-expresa; (xiii) erradicación o control de un cáncer primario, regional y/o metastásico; (xiv) reducción de la mortalidad de los pacientes; (xv) mayor número de pacientes en remisión; (xvi) aumento de la duración de la remisión en los pacientes; (xvii) el tamaño de un tumor o neoplasma se mantiene o se controla de manera que el tamaño no aumente o aumente menos que el tamaño del tumor después de la administración de una terapia estándar medida por métodos convencionales disponibles

para un experto en la técnica, tales como MRI, rayos X y exploración por CAT; (xviii) aumento incrementado en la progresión de la enfermedad; (xix) supervivencia incrementada del paciente; (xx) reducción de la incidencia de hospitalización de pacientes; (xxi) reducción de la duración de la hospitalización del paciente; (xxii) potenciación o mejora de los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia; (xxiii) reducción del número de síntomas asociados con un cáncer; (xxiv) aumento de la supervivencia libre de cáncer de los pacientes; y/o (xxv) aumento de la supervivencia libre de síntomas de pacientes con cáncer.

En general, el término "cantidad efectiva" también incluye la cantidad del compuesto A en la forma de una ASD administrada a un paciente que está en un intervalo de aproximadamente 0.001 mg/Kg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día, o de aproximadamente 0.01 mg/Kg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día, o de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg/Kg/día, o de aproximadamente 1.0 mg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día, en dosis individuales, divididas o una dosis continua para un paciente o sujeto que tiene un peso en un intervalo de entre aproximadamente 40 y aproximadamente 200 kg (cuya dosis se puede ajustar para pacientes o sujetos por encima o por debajo de este intervalo, en particular niños de menos de 40 kg). Se espera que el sujeto adulto normalmente tiene un peso promedio en un intervalo entre aproximadamente 60 a aproximadamente 100 kg. La cantidad efectiva para el sujeto también dependerá de diversos factores, incluyendo el peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto. Se puede determinar una cantidad efectiva para un paciente determinado de acuerdo con la habilidad y el juicio del médico.

En otro aspecto, cuando se ajustan las dosis diarias en base al peso del sujeto o paciente, el Compuesto A en la forma de una ASD se puede formular para suministro a aproximadamente 2, 5, 10, 20, 50, 80, 100, 150, 200, 250, 300 ó 500 mg/Kg/día.

5 Las dosis diarias ajustadas con base al peso del sujeto o paciente se pueden administrar como una dosis única, dividida o continua. En otro aspecto, cuando se administra una dosis del compuesto A en la forma de una ASD más de una vez al día, la dosis se puede administrar una, dos, tres o más veces al día. En
10 otro aspecto, se administra a un sujeto una o más dosis de una cantidad efectiva del compuesto A en la forma de una ASD, en donde la cantidad efectiva puede no ser la misma para cada dosis. Otro aspecto descrito en la presente incluye una cantidad efectiva del compuesto A en la forma de una ASD en un intervalo
15 de aproximadamente 0.001 mg/Kg/día a aproximadamente 500 mg/Kg/día.

Dentro del alcance descrito en la presente, la “cantidad efectiva” del compuesto A en la forma de una ASD para utilizarse
20 en la fabricación de un medicamento o en un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesita del mismo, pretende incluir una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0.1 ng a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0.1 µg a aproximadamente 3500 mg administrados
25 diariamente; de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 1500
30 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1500 mg administrados

diariamente; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 600 mg administrados diariamente; de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg administrados
5 diariamente; o una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5.0 mg a aproximadamente 1500 mg administrados diariamente.

Otro aspecto descrito en la presente, incluye una cantidad efectiva del compuesto A en la forma de una ASD en un intervalo
10 de aproximadamente 0.1 ng a aproximadamente 3500 mg.

En un aspecto descrito en la presente, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula administrada en una dosis terapéuticamente efectiva en un intervalo de aproximadamente 10
15 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. En otro aspecto descrito en la presente, una unidad de dosis típica contiene aproximadamente 10, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 ó 400 mg del
20 compuesto A como una ASD. En un aspecto, para un ser humano adulto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A en la forma de una ASD por unidad de dosis en una composición descrita en la presente típicamente es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg. En otro aspecto, una cantidad
25 terapéuticamente efectiva del compuesto A en la forma de una ASD por unidad de dosis en una composición descrita en la presente es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo aproximadamente 100 mg o aproximadamente 200 mg. En otro aspecto, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A
30 en la forma de una ASD por unidad de dosis como se describe en la presente es aproximadamente 50 mg o aproximadamente 200 mg. Se puede seleccionar una unidad de dosis que contenga una

cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto A en la forma de una ASD para adaptarse a la frecuencia de administración deseada, utilizada para lograr una dosis diaria deseada.

5 En uno o más aspectos descritos en la presente, se puede estimar inicialmente una cantidad efectiva de una composición del compuesto A en la forma de una ASD al administrarse para cualquier tipo de cáncer mediante resultados *in vitro* de ensayos de cultivo celular utilizando células de pacientes o líneas
10 celulares conocidas, para los expertos en la técnica o por resultados *in vivo* de modelos animales relevantes, tales como el modelo animal de ratón, chimpancé, tití o tamarino. También se pueden utilizar modelos animales relevantes para determinar el intervalo de concentración adecuado y la vía de administración.

15 A continuación, dicha información se puede utilizar para determinar dosis y rutas útiles para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo,
20 ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población) y LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población). La proporción de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico se refiere como el índice terapéutico, y se puede expresar como la proporción LD_{50}/ED_{50} . En algunos aspectos, la cantidad efectiva
25 es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En aspectos adicionales, la dosis está dentro de un intervalo de concentraciones de plasma que incluyen una ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad
30 del paciente y la vía de administración.

En un aspecto descrito en la presente, la relación del

efecto de concentración biológica (farmacodinámica) observada con respecto al Compuesto A en forma de una ASD sugiere una concentración en plasma blanco que varía de aproximadamente 0.001 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0.01 µg/ml hasta aproximadamente 20 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml hasta aproximadamente 10 µg/ml, o de aproximadamente 0.1 µg/ml hasta aproximadamente 5 mg/mL. En otro aspecto descrito en la presente, la concentración en plasma blanco puede estar en un intervalo de aproximadamente 3 hr•µg/mL a aproximadamente 70 hr•µg/mL, de aproximadamente 3 hr•µg/mL a aproximadamente 60 hr•µg/mL, desde aproximadamente 3 hr•µg/mL hasta aproximadamente 50 hr•µg/mL, de aproximadamente 3 hr•µg/mL hasta aproximadamente 40 hr•µg/mL, de aproximadamente 3 hr•µg/mL hasta aproximadamente 30 hr•µg/mL, de aproximadamente 3 hr•µg/mL hasta aproximadamente 20 h•µg/mL, de aproximadamente 3 h•µg/mL hasta aproximadamente 10 h•µg/mL y lo semejante, o cualquier intervalo entre las mismas.

Para lograr dichas concentraciones de plasma, el Compuesto A en la forma de una ASD se puede administrar a dosis que varían de 0.001 µg a 100,000 mg, dependiendo de la vía de administración en dosis únicas, divididas o continuas para un paciente que pesa entre aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kg (cuya dosis se puede ajustar para pacientes por encima o por debajo de este intervalo de peso, en particular para niños de menos de 40 kg).

La dosis exacta se determinará por el médico, a la luz de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y administración se pueden ajustar para proporcionar niveles suficientes de los agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores de administración que se pueden tener en

cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la etnia, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, las combinaciones de fármacos, las reacciones alérgicas, tolerancia a la toxicidad relacionada con metabolitos de fármacos, experiencia con otras terapias y regímenes contra el cáncer, y tolerancia/respuesta a dichas terapias y regímenes. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada se pueden administrar cada 2, 3 ó 4 días, una vez a la semana o una vez cada dos semanas, dependiendo de la vida media y la tasa de aclaramiento de la formulación particular.

El compuesto A en la forma de una ASD se puede administrar al sujeto por las vías de administración oral, ocular, rectal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa (bolo e infusión), intracerebral, transdérmica y pulmonar.

El término "administración oral" en la presente incluye cualquier forma de suministro de un agente terapéutico o una composición del mismo a un sujeto en donde el agente o la composición se coloca en la boca del sujeto, ya sea que el agente o la composición se ingieran inmediatamente o no. La absorción del agente puede ocurrir en cualquier parte o partes del tracto gastrointestinal, incluyendo la boca, el esófago, el estómago, el duodeno, el íleon y el colon. El término "administrable por vía oral" en la presente significa adecuado para la administración oral.

USO DE COMPOSICIONES DE ASD

Las composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma

de una dispersión sólida amorfa (ASD), incluyendo cualquiera de las formas de dosificación descritas en la presente, se pueden utilizar en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluyendo tumores sólidos y cánceres hematológicos, mediante la
5 administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral de la composición a un sujeto que necesite del mismo. La forma de dosificación administrada, de preferencia comprende una dispersión sólida del Compuesto A, como se describe en la presente.

10

Un aspecto descrito en la presente incluye ejemplos no limitativos de los tipos de cáncer que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma de una dispersión sólida amorfa descrita en la presente, tales como:
15 leucemias, tales como, pero sin limitarse a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tales como, leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas y eritroleucémicas y síndrome mielodisplásico; leucemias crónicas, tales como, pero sin
20 limitarse a, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas; policitemia vera; linfomas tales como, pero sin limitarse a, linfoma de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin; mielomas múltiples tales como, pero sin limitarse a, mieloma múltiple
25 latente, mieloma no secretora, mieloma osteosclerótico, leucemia de células de plasma, citoma aplacador solitario, y citoma aplacador extramedular; macroglobulinemia de Waldenström; gammopatía monoclonal de significado indeterminado; gammopatía monoclonal benigna; enfermedad de cadenas pesadas; sarcomas de
30 hueso y tejido conjuntivo tal como, pero sin limitarse a, sarcoma de hueso, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de hueso, cordoma,

sarcoma periosteal, sarcomas de tejido blando, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial; tumores cerebrales gliales (es decir, gliomas) tal como, pero sin limitarse a, astrocitoma, ependimoma, oligodendroglioma, glioma de tronco encefálico, glioma óptico, glioma pontino intrínseco difuso, glioma mixto (es decir, oligoastrocitoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama que incluye, pero sin limitarse a, carcinoma ductal, adenocarcinoma, carcinoma lobular (células cancerígenas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal tal como, pero no limitado a, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; cáncer de tiroides tales como, pero sin limitarse a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer de páncreas tal como, pero sin limitarse a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, tumor secretor de somatostatina y tumor de células carcinoides o de islotes; cánceres de hipófisis tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cánceres oculares tales como, pero sin limitarse a, melanoma ocular, tal como, melanoma de iris, melanoma de coroides y melanoma de cuerpo ciliar y retinoblastoma; cánceres vaginales tales como, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer de vulva tal como, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células sebáceas, sarcoma y enfermedad de Paget; cánceres de cuello uterino tales como, pero

sin limitarse a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cánceres de útero tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de endometrio y sarcoma de útero; cánceres de ovario tales como, pero sin limitarse a, carcinoma epitelial de ovario, tumor
5 limítrofe, tumor de células germinales y tumor estromal; cánceres de esófago tales como, pero sin limitarse a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, cáncercitoma aplacador, carcinoma verrugoso y carcinoma de
10 células en forma de avena (células cancerígenas); cánceres de estómago tales como, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, ulcerante fungiforme (polipoide), propagación superficial, difusión extensa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cánceres de colon; cánceres de recto; cánceres
15 de hígado tales como, pero sin limitarse a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; cánceres de vesícula biliar tales como, adenocarcinoma; colangiocarcinomas tales como, pero sin limitare a, papilares, nodulares y difusos; cánceres de pulmón tales como, cáncer de pulmón de células no pequeñas,
20 carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células gigantes y cáncer de pulmón de células pequeñas; cánceres testiculares tal como, pero sin limitarse a, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), no seminoma espermatocítico, carcinoma embrionario,
25 carcinoma de teratoma, coriocarcinoma (tumor del saco vitelino), cánceres de próstata tales como, pero sin limitarse a, neoplasia intraepitelial prostática, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y rabdomiosarcoma; cánceres penales; cánceres orales tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas; cánceres
30 basales; cánceres de glándulas salivales tales como, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide quístico; cánceres de faringe tales como,

pero sin limitarse a, cáncer de células escamosas y verrugoso; cánceres de piel tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células basales, carcinoma y melanoma de células escamosas, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral; cánceres de riñón tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma, cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); Tumor de Wilms; cánceres de vejiga tales como, pero sin limitarse a, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, los cánceres incluyen mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendotelioma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares, (para una revisión de dichos trastornos, véase Banman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2ª Ed, J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informe de Decisiones: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books E.U.A., Inc. United States of America).

Otro aspecto descrito en la presente, incluye ejemplos adicionales de los tipos de cáncer que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma de una ASD expuestas en la presente, tales como: un carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides y piel; incluyendo el carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Burkitt;

tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma y rabdomiosarcoma; otros tumores, incluyendo
5 melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y Schwannomas; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xeroderma
10 pigmentoso, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides y teratocarcinoma.

Otro aspecto descrito en la presente incluye ejemplos adicionales de los tipos de cáncer que se pueden tratar con las
15 composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma de una ASD descrito en la presente, tales como: un cáncer asociado con aberraciones en apoptosis que incluyen, pero no se limitan a: linfomas foliculares, carcinomas con mutaciones de p53, tumores dependientes de la hormona de mama, de próstata y de ovario, y
20 lesiones precancerosas tales como, poliposis adenomatosa familiar y síndromes mielodisplásicos. Otro aspecto descrito en la presente, incluye ejemplos adicionales de los tipos de cáncer que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma de una ASD descrito en la presente, tales
25 como: una malignidad o cambios disproliferativos (tales como, metaplasia y displasia), o trastornos hiperproliferativos de la piel, pulmón, hígado, hueso, cerebro, estómago, colon, mama, próstata, vejiga, riñón, páncreas, ovario y/o útero que se tratan de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Otro aspecto
30 descrito en la presente incluye ejemplos adicionales de los tipos de cáncer que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas del Compuesto A en la forma de una ASD expuesta en

la presente, tales como: un sarcoma o melanoma.

En un aspecto específico, el cáncer que se trata como se describe en la presente es leucemia, linfoma o mieloma (por ejemplo, mieloma múltiple). Los ejemplos no limitantes de leucemias y otros cánceres transmitidos por la sangre que se pueden tratar con los métodos descritos en la presente incluyen leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda de células B, leucemia aguda linfoblástica de células T, leucemia mieloblástica aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia no diferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia de células pilosas.

Los ejemplos no limitantes de linfomas que se pueden tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente, incluyendo linfoma de Hodgkin, linfoma que no es de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de cadenas pesadas y policitemia vera.

En otro aspecto, el cáncer que se trata como se describe en la presente es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos que se pueden tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata,

cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En otro aspecto, el cáncer que se trata como se describe en la presente incluye, pero no se limita a, cáncer de cerebro, cáncer gástrico, cáncer hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, carcinoma colorrectal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de hígado, carcinomas o sarcomas de mama, carcinomas o sarcomas de esófago, carcinomas o sarcomas de estómago, fibrosarcoma, glioblastoma, glioma pontino intrínseco difuso, meduloblastoma, neuroblastoma, linfomas difusas de células B gigantes, linfoma de células B que no son de Hodgkin o leucemia mieloide aguda o crónica.

En otro aspecto, el cáncer que se trata como se describe en la presente incluye, pero no se limita a, tumores que recaen después de la terapia a pesar de las técnicas quirúrgicas y de irradiación mejoradas. La recaída del tumor puede ocurrir por

varias razones, siendo una explicación plausible la existencia de células madre cancerosas (CSC) o células madre tumorales (células que inician el tumor) en la población tumoral. Las CSC se definen como una población de células madre en relación con cualquier tipo de cáncer en sangre, cáncer de tumor sólido o
5 cáncer metastásico. Las células madre tumorales son aquellas que se encuentran específicamente dentro de un tumor. Ambos tienen características similares a las células madre normales. Al igual que las células madre normales, las CSC y las células madre
10 tumorales tienen el potencial de auto-renovarse. Sin embargo, a diferencia de las CSC, las células madre cancerosas y las células madre tumorales no logran diferenciarse terminalmente ni proliferar sin control. Su capacidad mejorada de reparación del ADN también les permite volverse resistentes a fármacos
15 quimioterapéuticos citotóxicos, diseñados para eliminar células cancerígenas y células tumorales. Por lo tanto, se dirigen a las CSC y las células madre tumorales podría ser un enfoque para el tratamiento efectivo del cáncer. Otro enfoque es apuntar a diversos factores de transcripción responsables del
20 mantenimiento de la capacidad de auto-renovación de las CSC y las células madre tumorales.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar”, “tratamiento” o “tratante” se relaciona con: (i) prevenir una
25 enfermedad, trastorno y/o condición de que ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o condición pero aún no se le ha diagnosticado que tiene dicha enfermedad, trastorno y/o condición; (ii) inhibir una enfermedad, trastorno y/o condición, es decir, detener su
30 desarrollo; y/o (iii) aliviar una enfermedad, trastorno y/o condición, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o condición.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se relaciona con miembros de las especies humana, equina, porcina, bovina, murina, roedor, canina y felina. En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero o un animal vertebrado de sangre caliente. En otros aspectos, el sujeto es un ser humano. Como se utiliza en la presente, el término “paciente” se puede utilizar indistintamente con “un sujeto” y “un humano”.

En ciertos aspectos, el sujeto es un ser humano de 0 a 6 meses de edad, 6 a 12 meses de edad, 6 a 18 meses de edad, 18 a 36 meses de edad, 1 a 5 años de edad, 5 a 10 años de edad, 10 a 15 años de edad, 15 a 20 años de edad, 20 a 25 años de edad, 25 a 30 años de edad, 30 a 35 años de edad, 35 a 40 años de edad, 40 a 45 años de edad, 45 a 50 años de edad, 50 a 55 años de edad, 55 a 60 años de edad, 60 a 65 años de edad, 65 a 70 años de edad, 70 a 75 años de edad, 75 a 80 años de edad, 80 a 85 años de edad, 85 a 90 años de edad, 90 a 95 años de edad o 95 a 100 años de edad. En algunos aspectos, el sujeto es un lactante humano. En otros aspectos, el sujeto es un niño humano. En otros aspectos, el sujeto es un adolescente humano. En otros aspectos, el sujeto es adulto. En otros aspectos, el sujeto es una persona anciano humano.

Como se utiliza en la presente, el término “anciano humano” se relaciona con un ser humano de 65 años o más, el término “adulto humano” se relaciona con un ser humano que tiene 18 años o más; el término “adolescente humano” se relaciona con un humano que tiene entre 1 y 18 años de edad; el término “lactante humano” se relaciona con un ser humano recién nacido a un año de edad; y el término “niño humano” se relaciona con un ser humano que tiene entre 1 y 3 años de edad.

En ciertos aspectos, el sujeto está en un estado inmunocomprometido o estado inmunodeprimido o en riesgo de volverse inmunocomprometido o inmunodeprimido. En ciertos aspectos, el sujeto se está recibiendo o recuperando de una terapia inmunosupresora. En ciertos aspectos, el sujeto tiene o está en riesgo de contraer cáncer, SIDA o una infección bacteriana. En ciertos aspectos, el sujeto es, será o ha sido sometido a cirugía, quimioterapia y/o terapia por radiación. En ciertos aspectos, el sujeto presenta fibrosis quística, fibrosis pulmonar u otra condición que afecte los pulmones. En ciertos aspectos, el sujeto tiene, tendrá o ha tenido un trasplante de tejido.

En algunos aspectos, un cáncer puede haberse vuelto refractario al tratamiento mediante terapias convencionales de “estándar de cuidado” de manera que el paciente haya interrumpido la terapia convencional. En un aspecto, sin estar limitado por la teoría, el término “refractario” significa que al menos una parte significativa de las células cancerígenas, células tumorales, células madre cancerosas o células madre tumorales continúan proliferando a pesar de la terapia. La determinación de si el cáncer es refractario a una terapia particular se puede realizar ya sea *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para analizar el efecto de una terapia sobre las células cancerígenas, células tumorales, células madre cancerosas o células madre tumorales, utilizando los significados aceptados en la técnica de “refractario” en dicho contexto. En ciertos aspectos, un paciente que tiene un cáncer refractario es un paciente en el cual el cáncer no responde o es resistente a un cáncer o terapia convencional de “estándar de cuidado”. En ciertos aspectos, un paciente con cáncer refractario

tiene un cáncer que progresa. La progresión de la enfermedad, como falta de respuesta clínica a una terapia, se demuestra cuando el tumor o neoplasma no se ha erradicado significativamente y/o los síntomas no se han aliviado significativamente. La determinación de si un paciente tiene un 5 cáncer refractario se puede realizar ya sea *in vivo* o *in vitro* mediante cualquier método conocido en la técnica para analizar la efectividad de la terapia para el tratamiento del cáncer, utilizando significados aceptados en la técnica de "refractario" 10 en dicho contexto.

En ciertos aspectos, el paciente a ser tratado de acuerdo con los métodos descritos en la presente es un paciente que ya está siendo tratado con antibióticos, antivirales, antihongos u 15 otra terapia biológica, inmunoterapia o terapia anti-cáncer. Entre estos pacientes se encuentran pacientes con un cáncer refractario o pacientes demasiado jóvenes para las terapias convencionales. En algunos aspectos, el paciente que está siendo tratado está sin tratar, no ha recibido ninguna terapia previa. 20 En cualquiera de los aspectos anteriores, un paciente a tratar puede recibir una terapia de molécula pequeña.

En algunos aspectos, una forma de ASD del Compuesto A se puede administrar profilácticamente a un paciente para prevenir 25 la aparición de un cáncer en un paciente con riesgo de desarrollar cáncer. En algunos aspectos, una forma de ASD del Compuesto A se puede administrar terapéuticamente a un paciente que es susceptible a reacciones adversas a las terapias convencionales. En algunos aspectos, al sujeto al que se le 30 administra una forma de ASD del Compuesto A no ha recibido la terapia anterior. En otros aspectos, una forma de ASD del Compuesto A se administra a un sujeto que ha recibido una terapia

anterior. En algunos aspectos, el sujeto al que se le administró una forma de ASD del Compuesto A ha interrumpido una terapia anterior debido a la falta de beneficio de la terapia, efectos adversos de la terapia o niveles inaceptables de toxicidad.

5

En algunos aspectos, el sujeto al que se le administra una forma de ASD del Compuesto A se someterá o se ha sometido a cirugía, quimioterapia, terapia con anticuerpos, terapia hormonal y/o terapia por radiación. En ciertos aspectos, el
10 paciente se ha sometido a una cirugía para extirpar el tumor o neoplasia. En ciertos aspectos, el sujeto tendrá, o ha tenido, o está siendo sometido a un trasplante de tejido u órgano.

Para cualquier composición del compuesto A, la cantidad
15 efectiva que será administrada para cualquier tipo de cáncer se puede estimar inicialmente mediante resultados *in vitro* de ensayos de cultivo celular utilizando células de pacientes o líneas celulares conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante resultados *in vivo* de modelos animales relevantes,
20 tales como, el ratón, chimpancé, tití o tamarino. También se pueden utilizar modelos animales relevantes para determinar el intervalo de concentración adecuado y la vía de administración. Dicha información, a continuación, se puede utilizar para determinar dosis y rutas útiles para la administración en seres
25 humanos. La eficacia terapéutica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población) y LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población).
30 La proporción de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico se denomina como índice terapéutico y se puede expresar como la proporción LD_{50}/ED_{50} . En algunos aspectos, la cantidad efectiva

es tal que se consigue un gran índice terapéutico. En aspectos adicionales, la dosis está dentro de un intervalo de concentraciones de plasma que incluyen una ED_{50} con poca o sin toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo
5 dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

Más específicamente, la relación concentración-efecto biológico (farmacodinámico) observada con respecto al Compuesto
10 A sugiere una concentración en plasma blanco que varía de aproximadamente 3 hr• μ g/mL hasta aproximadamente 70 hr• μ g/mL, de aproximadamente 3 hr• μ g/mL a aproximadamente 60 hr• μ g/mL, de aproximadamente 3 hr• μ g/mL a aproximadamente 50 hr• μ g/mL, de aproximadamente 3 hr• μ g/mL a aproximadamente 40 hr• μ g/mL, de
15 aproximadamente 3 hr• μ g/mL hasta aproximadamente 30 hr• μ g/mL, de aproximadamente 3 hr• μ g/mL hasta aproximadamente 20 hr• μ g/mL, de aproximadamente 3 hr• μ g/mL hasta aproximadamente 10 hr• μ g/mL y lo semejante, o cualquier intervalo intermedio. Para lograr dichas concentraciones de plasma, el Compuesto A o una forma del
20 mismo descrita en la presente se puede administrar en dosis que varían de 0.001 μ g a 100,000 mg, dependiendo de la vía de administración en dosis únicas, divididas o continuas para un paciente que pesa entre aproximadamente 40 a aproximadamente 100 kg (cuya dosis se puede ajustar para pacientes por encima o por
25 debajo de este intervalo de peso, en particular para niños de menos de 40 kg).

La dosis exacta será determinada por el médico, a la luz de factores relacionados con el sujeto. La dosificación y administración se pueden ajustar para proporcionar suficientes
30 niveles de los agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores de administración que se pueden tener en cuenta

incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la etnia, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, las combinaciones de fármacos, las reacciones alérgicas, tolerancia a la toxicidad relacionada con metabolitos de fármacos, experiencia con otras terapias y regímenes contra el cáncer, y tolerancia/respuesta a dichas terapias y regímenes.

TERAPIAS COMBINADAS

10

Los métodos para tratar el cáncer mediante la administración de una forma de ASD del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo descrita anteriormente además pueden comprender administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad efectiva de una forma de ASD del Compuesto A o una composición farmacéutica del mismo en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de agentes anti-cáncer, agentes anti-proliferativos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunomoduladores, agentes anti-angiogénicos, agentes anti-inflamatorios, agentes alquilantes, agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, analgésicos, antagonistas de leucotrienos, agonistas b2, agentes anticolinérgicos, agentes hormonales, agentes biológicos, agentes aglutinantes de tubulina, glucocorticoides, agentes corticosteroides, agentes antibacterianos, antihistamínicos, agentes antipalúdicos, agentes antivirales, antibióticos y lo semejante; y, opcionalmente, con terapia por radiación.

De acuerdo con los métodos descritos en la presente, un producto de combinación puede incluir una combinación de ingredientes activos que pueden ser: (1) co-formularse y administrarse o suministrarse simultáneamente en una formulación

combinada; (2) administrado secuencialmente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por cualquier otro régimen de combinación conocido en la técnica. Cuando se administran como formulaciones separadas en terapia de alternancia, los métodos
5 descritos en la presente pueden comprender la administración o suministro, por ejemplo, sin limitación, en soluciones, emulsiones, suspensiones, comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, cuando se administra en alternancia, se
10 administra en serie una dosis efectiva de cada ingrediente activo, una dosis tras otra. Por el contrario, en la administración paralela o simultánea, se administran juntas dosis efectivas de dos o más ingredientes activos. También se pueden utilizar diversas combinaciones alternativas de
15 administración intermitente secuencial o en combinación en paralelo.

Los ejemplos específicos de dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores (por ejemplo, interferón, penicilamina y lo semejante), agente anti-
20 angiogénico, agentes anti-inflamatorios (por ejemplo, adrenocorticoides, corticoesteroides (por ejemplo, beclometasona, budesonida, flunisólida, fluticasona, triamcinolona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona), glucocorticoides, fármacos anti-inflamatorios
25 esteroides y no esteroides (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco e inhibidores de la COX-2)), analgésicos, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, metilxantinas, zafirlukast y zileuton), agonistas β_2 (por
30 ejemplo, albuterol, biterol, fenoterol, isoetarina, metaproterenol, pirbuterol, salbutamol, terbutalina formoterol, salmeterol y salbutamol terbutalina), agentes anticolinérgicos

(por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), agentes antibacterianos (por ejemplo, sulfasalazina, dapsona y lo semejante), antihistaminas, agentes antipalúdicos (por ejemplo, hidroxiclороquina), agentes antivirales (por ejemplo, 5 análogos de nucleósidos (por ejemplo, zidovudina, aciclovir, ganciclovir, vidarabina, idoxuridina, trifluridina, ribavirina, foscarnet, amantadina, rimantadina, saquinavir, indinavir, ritonavir y AZT) y antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, eritromicina, 10 penicilina, mitramicina y antramicina (AMC)).

Los ejemplos específicos de agentes adicionales que se pueden utilizar en combinación con una forma de ASD del Compuesto A incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclambicina; 15 clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antraciclina; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de 20 bisantreno; dimesilato de bisnafida; bifosfonatos (por ejemplo, pamidronato (Aredria®), clondronato de sodio (Bonefos®), ácido zoledrónico (Zometa®), alendronato (Fosamax®), etidronato, ibandomato, cimadronato, risedromato y tiludromato); bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; 25 busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunombicina; 30 decitabina; agentes de desmetilación; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno;

citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; Inhibidores de EphA2; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirrubicina; erbulozol; clorhidrato de
5 esorrubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; 5-fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de
10 gemcitabina; inhibidores de histona desacetilasa; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; mesilato de imatinib; interleucina II (que incluye interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa 2a; interferón alfa 2b; interferón alfa n1; interferón alfa n3; interferón beta 1a;
15 interferón gamma 1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolido; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; anticuerpos anti-CD2; acetato de
20 megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina;
25 ormaplatina; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de
30 puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio;

espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; 5 tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de 10 vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; volitinib; vorozol; zeniplatino; zinostatina, clorhidrato de zenostatina, y lo semejante.

15

Otros ejemplos para tratamiento de un cáncer mediado de acuerdo con el presente método incluyen el tratamiento con un agente anti-cáncer o anti-proliferativo en donde el agente anti-cáncer o anti-proliferativo se selecciona de, pero no se limita 20 a: 20-Epi-1,25-dihidroxitamina D3 (MC 1288, MC 1301, KH 1060); 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelido; anastrozol; 25 andrografólido; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, antiestrógeno; antineoplastona; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; 30 ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA (0-palmitoil-1-tioglicerol); arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatin 3; azasetron;

azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol;
 batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas;
 benzoilstaurosporina; derivados de betalactama; beta-aletina;
 betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF;
 5 bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida;
 bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano;
 butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de
 camptotecina; canaripox IF-2; capecitabina; carboxamida-amino-
 triazol (CaRest M3); CARN 700; inhibidor derivado de cartílago;
 10 carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS);
 castanospermina; cecropina B; cetorelix; cloro; sulfonamida de
 cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos
 de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B;
 combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina;
 15 crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de
 criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam;
 cipemicina; ocfosfato de citarabina (YNK01 o Starasid®); factor
 citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina;
 deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida;
 20 dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox;
 dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol,
 dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol;
 dolasetrona; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol;
 duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab;
 25 eflornitina; elemene; emitefur; epirrubicina; epristerida;
 análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas
 de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano;
 fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterido;
 flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina;
 30 clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano;
 fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de
 galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa;

gemcitabina; inhibidores de glutatión; Inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lescol, lupitor, lovastatina, rosuvastatina y simvastatina); hepsulfam; heregulina; hexametilenbisacetamida;

5 hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a insulina-1; agonistas de interferón; interferonas; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina;

10 ipomeanol, 4-iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolido; kahalalido F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos;

15 combinaciones de leuprolido/estrógeno/progesterona; leuprorelina; levamisol; LFA-3TIP); liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina;

20 loxoribina; lurtotecano; texafirina de luteccio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de tautomerasa MIF;

25 mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena desparejado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; esqueleto de pared

30 celular de monofosforil lípido A/miobacterias (CWS/MPL); mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia con base en supresor de tumores múltiples 1;

agente anti-cáncer mostaza; micaperoxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; combinaciones de naloxona/pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim;

5 nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatino;

10 oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina (BCX 34); pentosanpolisulfato de sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico

15 deshidrogenasa; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina;

20 prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunológico con base en la proteína A; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de

25 polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitreado; ramosetron; inhibidores de la farnesil proteína transferasa-ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida;

30 roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia;

oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena individual; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína
5 de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal
10 vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglicanos sintéticos; talimustina; 5-fluorouracilo; leucovorina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido;
15 tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimuladora de la tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno;
20 factor de células madre totipotentes; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrona; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital;
25 antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; talidomida; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; volitinib; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatin stimalamer y lo semejante.

30

En algunos aspectos, el agente adicional es uno o más agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con una

forma de ASD del Compuesto A. Los ejemplos no limitantes de agentes inmunomoduladores incluyen agentes proteínicos tales como citocinas, miméticos de péptidos y anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fvs, ScFvs, Fab o F(ab)2 o fragmentos de unión a epítopes), moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ácido nucleico antisentido y hélices triples), moléculas de cáncer, compuestos orgánicos y compuestos inorgánicos.

10 En particular, uno o más agentes inmunomoduladores que se pueden utilizar en combinación con una forma de ASD del Compuesto A incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, citoxano, ciclosporina A, minociclina, azatioprina (Imuran®), antibióticos (por ejemplo, FK506
15 (tacrolimus)), metilprednisolona (MP), corticoesteroides, esteroides, micofenolato de mofetilo, rapamicina (sirolimus), mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, malononitriloamindas (por ejemplo, leflunamida) moduladores del receptor de células T, moduladores del receptor de citoquinas, moduladores de
20 mastocitos moduladores.

 En un aspecto, el agente inmunomodulador es un agente quimioterapéutico. En un aspecto alternativo, el agente inmunomodulador es un agente inmunomodulador distinto de un agente quimioterapéutico. En algunos aspectos, el agente
25 adicional utilizado y descrito en la presente no es un agente inmunomodulador.

 En algunos aspectos, el agente adicional es uno o más agentes antiangiogénicos que se pueden utilizar en combinación
30 con una forma de ASD del Compuesto A. Los ejemplos no limitantes de agentes antiangiogénicos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos (por ejemplo,

humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, Fvs, ScFvs, fragmentos Fab, fragmentos F(ab)₂ y fragmentos de unión a antígeno de los mismos) tales como anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a TNF- α , moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas antisentido o hélices triples), moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas y moléculas de cáncer que reducen o inhiben la angiogénesis. En otros aspectos, el agente adicional descrito en la presente no es un agente anti-angiogénico.

10

En algunos aspectos, el agente adicional que se puede utilizar en combinación con una forma de ASD del Compuesto A es uno o más agentes anti-inflamatorios. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-inflamatorios incluyen cualquier agente anti-inflamatorio útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios. Los ejemplos no limitantes de agentes anti-inflamatorios incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), fármacos anti-inflamatorios esteroideos, anticolinérgicos (por ejemplo, sulfato de atropina, metilnitrato de atropina y bromuro de ipratropio (ATROVENT®), β 2-agonistas (por ejemplo, albuterol (VENTOLIN® y PROVENTIL®), bitolterol (TORNALATE®), levalbuterol (XOPONEX®), metaproterenol (ALUPENT®), pirbuterol (MAXAIR®), terbutlaína (BRETHAIRE® y BRETHINE®), albuterol (PROVENTIL®, REPETABS® y VOLMAX®), formoterol (FORADIL AEROLIZER®), salmeterol (SEREVENT® y SEREVENT DISKUS®)), metilxantinas (por ejemplo, teofilina (UNIPHYL®, THEO-DUR®, SLO-BID® y TEHO-42®)) y lo semejante. Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, celecoxib (CELEBREX®), diclofenaco (VOLTAREN®), etodolac (LODINE®), fenoprofeno (NALFON®), indometacina (INDOCIN®), ketoralaco (TORADOL®), oxaprozina (DAYPRO®), nabumentona (RELAFEN®), sulindac (CLINORIL®), tolmentina (TOLECTIN®), rofecoxib (VIOXX®),

30

naproxeno (ALEVE®, NAPROSYN®), ketoprofeno (ACTRON®), nabumetona (RELAFEN®) y semejantes. Dichos NSAID funcionan inhibiendo una enzima ciclooxigenasa (por ejemplo, COX-1 y/o COX-2). Los ejemplos de fármacos anti-inflamatorios esteroides incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, dexametasona (DECADRON®), corticoesteroides (por ejemplo, metilprednisolona (MEDROL®)), cortisona, hidrocortisona, prednisona (PREDNISONE® y DELTASONE®), prednisolona (PRELONE® y PEDIAPRED®), triamcinolona, azulfidina, inhibidores de eicosanoides (por ejemplo, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) y lo semejante.

En ciertos aspectos, el agente adicional que se puede utilizar en combinación con una forma de ASD del Compuesto A es un agente alquilante, una nitrosourea, un antimetabolito, una antraciclina, un inhibidor de topoisomerasa II, un inhibidor mitótico y lo semejante. Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, busulfán, cisplatino, carboplatina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, descarbazina, mecloretamina, mefaleno, temozolomida y lo semejante. Las nitrosoureas incluyen, pero no se limitan a, carmustina (BiCNU®), lomustina (CeeNU®) y lo semejante. Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina y lo semejante. Las antraciclinas incluyen, pero no se limitan a, daunorrubicina, doxorubicina, epimbicina, idarrubicina, mitoxantrona y lo semejante. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, topotecán, irinotecán, etoposida (VP-16), tenipósido y lo semejante. Los inhibidores mitóticos incluyen, pero no se limitan a taxanos (paclitaxel, docetaxel) y los alcaloides vinca (vinblastina, vincristina y vinorelbina) y lo semejante.

En aspectos más específicos, el agente anti-cáncer, agente anti-proliferativo o agente quimioterapéutico adicionales, que se pueden utilizar en combinación con una forma de ASD del

5 Compuesto A incluye, y no se limita a, aflibercept, amsacrina, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatina, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina (IV y liposomal), docetaxel,

10 doxorubicina (IV y liposomal), enzastaurina, epirubicina, etopósido, fludarabina, 5-fluorouracilo (5-FU), gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, irinotecán, lanreotida, lenalidomida, leucovorina, lomustina, melfalán, mercaptopurina,

15 mesna, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, octreótido, oxaliplatina, paclitaxel, pemetrexed, pentostatin, procarbazona, procarbazona, raltitrexed, satraplatina, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, uraciltegafor, temozolomida, tenipósido, talidomida, tiotepa, tioguanina, topotecán,

20 treosulfán, vatalanib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, volitinib, ZD6474, anticuerpos monoclonales (tales como, bevacizumab, cetuximab, IMC-A12, IMC-1121B, medi-522, rituximab y lo semejante), agentes hormonales (tales como, anastrozol, bicalutamida, buserelina, ciproterona,

25 dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, goserelina (mama y próstata), letrozol, leuprorelina, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, tamoxifeno, toremifeno, triptorelina y lo semejante) agentes biológicos (tales como, interferón, interleucina 12 y lo semejante), inhibidores de la tirosina

30 quinasa del receptor de angiogénesis (RTK) (tales como, AE-941, angiostatina, carboxiamidotriazol, cilengitida, endostatina, bromhidrato de halofuginona, 2-metoxiestradiol, lactato de

escualamina, SU6668 y lo semejante), agentes de unión a tubulina (tales como, fosfato combretastatina A4 y lo semejante), inhibidores de metaloproteinasas de matriz (tales como, BMS-275291 y lo semejante) y/o inhibidores de 5 serina/treonina/tirosina quinasa y un no esteroideo o agentes anti-inflamatorios COX-2 (tales como, celecoxib y lo semejante) o corticosteroides (tales como, prednisona y lo semejante).

En aspectos más particulares, uno o más agentes anti-cáncer, 10 anti-proliferativos o quimioterapéuticos adicionales que se pueden utilizar en combinación con una forma de ASD del Compuesto A se seleccionan de bevacizumab, carboplatino, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, exemestano, gemcitabina, 5 - fluorouracilo, imatinib, irinotecán, sorafenib, sunitinib, 15 temozolomida, volitinib o combinaciones de los mismos.

En algunos aspectos, se utilizan una forma de ASD del Compuesto A y uno o más agentes anti-cáncer, anti-proliferativos o quimioterapéuticos adicionales en combinación con terapia por 20 radiación que comprende la utilización de rayos X, rayos gamma y otras fuentes de radiación para destruir células cancerígenas o células tumorales. En aspectos específicos, la terapia por radiación se administra como radiación de haz externo o teleterapia, en donde la radiación está dirigida desde una fuente 25 remota. En otros aspectos, la terapia por radiación se administra como terapia interna o braquiterapia en la cual se coloca una fuente radiactiva cerca de células cancerígenas, células tumorales y/o una masa tumoral.

30 Los agentes anti-cáncer, anti-proliferativos o quimioterapéuticos actualmente disponibles, sus regímenes de dosificación, vías de administración y uso recomendado solos o

en combinación se conocen en la técnica y se han descrito en la literatura tal como Physician's Desk Reference.

Cualquier agente anti-cáncer, anti-proliferativo o quimioterapéutico o terapia anti-cáncer que se sabe es útil, o que se haya utilizado o se esté utilizando actualmente para el tratamiento de un cáncer se puede utilizar en combinación con una composición farmacéutica que comprende un forma de ASD del Compuesto A administrado como se describe en la presente. Véase, por ejemplo, Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M.D. et al. (eds.), 17^{ava} Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, NJ, 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20^{ava} Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, y Physician's Desk Reference para información relacionada con las terapias contra el cáncer (por ejemplo, utilizando agentes profilácticos o terapéuticos) que se han utilizado o se están utilizando actualmente para prevenir, tratar y/o controlar diversos tipos de cáncer.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la forma de ASD del Compuesto A descrita en la presente, así como también ilustran formas comparativas del Compuesto A y composiciones del mismo. Los ejemplos no se deben considerar como limitantes.

EJEMPLO 1

30

Se encontró que el compuesto A producido de acuerdo con el proceso descrito en la W02014/081906, en lo sucesivo denominado

“Forma I” o la forma “primaria”, fue un sólido cristalino de color blanco a blanquecino. Con base en los resultados de la Sorción de Vapor dinámica (DVS), se encontró que la forma primaria fue algo higroscópica, con aproximadamente 1.3% de absorción de agua al 95% de RH, prácticamente insoluble en tampón de fosfato acuoso a pH 6.5, con una solubilidad de <1 µg/mL a aproximadamente 18 µg/mL en el Fluido intestinal en Estado de Ayuno (FaSSIF) a pH 6.5. La Forma I del Compuesto A tiene un cLogP de 5.2, lo que indica que este compuesto es altamente lipofílico y tiene un grupo amino aromático débilmente básico (pKa <3).

El análisis de difracción de rayos X del Compuesto A mostró que la Forma I es de naturaleza cristalina, como se muestra en la Figura 2. Los estudios de selección de polimorfos revelaron que existen dos formas solvatadas del Compuesto A, denominadas en la presente, Forma A y Forma B. La Forma A se obtuvo al disolver la Forma I del Compuesto A en etanol, agitando durante 72 horas a 25°C y centrifugando la mezcla resultante para separar el material sólido del sobrenadante, a continuación secando las muestras bajo vacío durante la noche a 50°C. Las muestras resultantes se caracterizan en la presente por XRPD, DSC y TGA.

La Forma B se obtuvo disolviendo la Forma I en alcohol isopropílico para formar una solución saturada, a continuación se agregó agua como un anti-solvente mientras se agitaba hasta que se formó un precipitado. El material sólido se separó del sobrenadante mediante centrifugación, se secó bajo vacío durante la noche a 50°C y se caracterizan en la presente por XRPD, DSC y TGA.

Una superposición de los perfiles XRPD de las Formas I, A

y B se muestra en la Figura 3. Una superposición de las exploraciones DSC de las Formas I, A y B del Compuesto A se muestra en la Figura 4. Los estudios de estabilidad de polimorfos de los dos polimorfos cristalinos demostraron que la Forma A fue más estable que la Forma B.

EJEMPLO 2

Se ha encontrado que la presencia de tensoactivos aumenta la solubilidad acuosa de la Forma A del Compuesto A. Por lo tanto, se prepararon dos formulaciones de dosificación sólidas del Compuesto A, Forma A Comprimido 1 y Forma A Comprimido 2, que se muestran en el Cuadro 1, a continuación.

15

Tabla 1 - Composición de dos formas de dosificación sólida

Componente	Forma A Comprimido 1 (% en p/p)	Forma A Comprimido 2 (% en p/p)
Compuesto micronizado A	29.9	25.0
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	29.8	26.9
Manitol (100SD)	33.8	39.5
Crospovidona CL	4.0	4.0
Poloxamer 407	1.0	--
Laurilsulfato de sodio (SLS)	--	3.2
Dióxido de silicio coloidal	0.5	0.5
Estearato de magnesio	1.0	1.0

20

25

Las dos formas de dosificación de comprimidos se prepararon como sigue. Se mezclaron previamente la Forma A cristalina del Compuesto A, laurilsulfato de sodio y celulosa microcristalina, a continuación se agregaron y se mezclaron manitol, crospovidona y sílice. La mezcla se granuló utilizando un proceso de granulación en seco y posteriormente se obtuvieron comprimidos

30

utilizando una prensa de comprimidos. Los comprimidos se trituraron y cribaron consecutivamente a través de mallas 12 y 18 para proporcionar gránulos. Los gránulos se rellenaron en cápsulas de gelatina opacas blancas de tamaño 0 o tamaño 00, dependiendo de la dosis.

Las dos formulaciones de comprimidos prototipo descritas anteriormente también se evaluaron en monos cimólogos, como se describe en el Ejemplo 11, a continuación. La biodisponibilidad oral absoluta de los comprimidos 1 y 2 de la Forma A fue del 9% y el 34%, respectivamente, y las exposiciones AUC_{0-inf} fueron de 1.77 y 6.98 hr*µg/ml, respectivamente. La exposición blanco (AUC_{0-inf}) no se logró con ninguna formulación a la dosis de 10 mg/kg.

EJEMPLO 3

Se desarrollaron dos formas de dosificación en cápsulas de la Forma A cristalina solubilizada del Compuesto A, utilizando polietilenglicol 4000, Tween 80 y dos solventes diferentes, Gelucire 44/14 y Solutol HS15, como se muestra en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2 - Composición de dos formulaciones de cápsulas

Composición	Capsula 1 % en peso	Capsula 2 % en peso
Compuesto A	10	10
Polietilenglicol 4000	50	50
Tween 80	30	30
Gelucira 44/14	--	10
Solutol HS15	10	--

Ambas formas de dosificación en cápsulas se evaluaron para el comportamiento de disolución *in vitro* de HCl 0.01 N y FaSSIF, pH 6.5. Ambos mostraron una disolución completa en HCl 0.01 N y FaSSIF, pH 6.5 en 45 minutos. Ambas formas de dosificación

prototipo se evaluaron adicionalmente en un estudio PK en monos, descrito en el Ejemplo 11, a continuación.

EJEMPLO 4

5

También se desarrollaron dos formas de dosificación en cápsulas adicionales, con dosis de 10 mg y 50 mg de la Forma A cristalina del Compuesto A, respectivamente, solubilizadas en una mezcla de polietilenglicol 4000 y Gelucire 44/14 para pruebas en seres humanos. La composición de estas dos formas de dosificación se proporciona en la Tabla 3, a continuación:

Tabla 3 - Composición de una formulación de cápsula solubilizada

Componente	Fuente	función en la formulación	% p/p	fuerza de la cápsula	
Compuesto A		Activo	7.0	10.00	50.00
Polietilenglicol 4000, USP-NF, EP	Dow Chemicals	Solubilizador	50.0	71.50	357.0
Tween 80, USP-NF, EP	Croda Inc.	Solubilizador, Co-tensoactivo	30.0	18.56	92.68
Gelucire 44/14, USP, EP	Gattefosse	Emulsificador, Tensoactivo	12.98	42.90	214.2
Hidroxitolueno butilado (BHT)	Spectrum	Anti-oxidante	0.02	0.03	0.14
Total			100	143	714

tratamiento de pacientes con cáncer.

EJEMPLO 5

Se probó una forma de ASD del Compuesto A como un posible enfoque para mejorar la velocidad de disolución, la solubilidad y, por lo tanto, la biodisponibilidad oral. Para explorar este enfoque para el Compuesto A, se evaluaron los siguientes polímeros para preparar SDD amorfos: Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30), vinilacetato de polivinilpirrolidona 64 (PVP-VA-64), polivinilpirrolidona estándar fino CL (PVP CL), acetato succinato de hipromelosa (HPMCAS-L) y ftalato de hipromelosa.

Los polímeros individuales se trituraron con el Compuesto A en una proporción de 1:1 y se analizaron por DSC para examinar el comportamiento térmico de la matriz polimérica del Compuesto A y a continuación para seleccionar polímeros para la preparación de la dispersión amorfa secada por atomización (SDD).

Para confirmar el estado sólido de la forma amorfa del Compuesto A en el polímero bajo condiciones de fusión, se realizó la caracterización térmica utilizando DSC. Para confirmar la presencia o ausencia de la Forma A cristalina del Compuesto A en el polímero bajo condiciones de fusión, se realizó la caracterización térmica utilizando DSC. Los termogramas resultantes se proporcionan en las Figuras 5-9, con el termograma HPMCAS-AS-L en la Figura 5, el termograma PVP CL en la Figura 6, el termograma PVP-VA en la Figura 7, el termograma PVP K30 en la Figura 8 y el termograma de ftalato HPMC en la Figura 9. En cada figura, se proporcionan termogramas de polímero con y sin el Compuesto A. Sobre la base de los termogramas de DSC, en donde se examinó la ausencia de un pico endotérmico para la Forma A cristalina del Compuesto A, dos polímeros, específicamente, HPMC-AS-L, y PVP-VA-64 fueron elegidos para estudios adicionales.

EJEMPLO 6

25

Se evaluaron diferentes polímeros y proporciones poliméricas del compuesto A utilizando técnicas computacionales y experimentales para el estado físico amorfo. Los polímeros evaluados fueron PVP-VA 64, PVP K30, HPMC-AS, Eudragit L100-55, HPMC E3 y HPMC E15. El desarrollo de la selección y la formulación incorporó el uso de ciertas herramientas de evaluación. La evaluación de la miscibilidad, una simulación *in silico*, se

30

utilizó para evaluar la propensión a la separación de fases con diferentes portadores estabilizantes. La cantidad del compuesto A como una ASD preparada con diversos solventes de proceso se evaluó en diversas cargas. Se utilizaron los resultados de las pruebas de vaciado con solventes con diferentes portadores estabilizantes y cargas del compuesto A para limitar adicionalmente las variables de formulación y los estudios de sobresaturación. También se evaluó la inhibición de la precipitación de diferentes portadores estabilizantes utilizando un método de desplazamiento de solvente. Con base en la miscibilidad del polímero, la caracterización fisicoquímica y las mediciones de solubilidad acuosa, tres prototipos de secados por aspersión intermedio, [Compuesto A: HPMC-AS L] y [Compuesto A: HPMC-AS M] y [Compuesto A: PVP VA 64] con una proporción de [40:60% p/p] se seleccionaron para una evaluación adicional. Sin embargo, se encontró que el SDI con base en PVP VA 64 fue más higroscópico en comparación con ambas formulaciones basadas tanto del HPMCAS L como el HPMCAS M.

EJEMPLO 7

Se utilizó una técnica de vaciado con solvente para obtener una ASD del Compuesto A. El Compuesto A y el polímero se disolvieron en metiletilcetona (MEK) y tensoactivo (laurilsulfato de sodio (SLS) o Poloxamer 407) y agua. Se agregó lentamente una solución de tensoactivo a la solución del compuesto A y el polímero (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS-L) para obtener una solución uniforme. El solvente se evaporó a aproximadamente 80-85°C durante tres días para obtener la ASD del Compuesto A, como se muestra en la Tabla 4:

Tabla 4: Composiciones de formulación de la ASD

Composición	ASD-1 % de p/p	ASD-2 (P407) % de p/p	ASD-3 (SLS) % de p/p
Compuesto A	50%	50%	50%
HPMC-AS-LG	50%	49%	49%
SLS	--	1%	--
Poloxámero	--	--	1%

Los resultados del análisis XRPD de ASD-1, ASD-2 y ASD-3 se muestran en las Figuras 10, 11 y 12, respectivamente. Los resultados de DSC obtenidos a partir de las mezclas de ASD-1, ASD-2 y ASD-3 antes del vaciado con solvente se muestran en las Figuras 13A, 14A y 15A, respectivamente, mientras que las ASD producidas a partir de las mismas tres mezclas se muestran en las Figura 13B, 14B y 15B, respectivamente. Tanto los resultados de XRPD como de DSC confirmaron que todas las tres mezclas fueron cristalinas antes del colado con solvente, encontrándose que las dispersiones resultantes producidas a partir de las mismas fueron amorfas en cada caso.

Se realizaron estudios de estabilidad en cada una de las tres dispersiones sólidas producidas como se describió anteriormente. Las muestras de cada dispersión sólida se probaron con DSC y XRPD después de dos semanas a 40°C y 75% de humedad relativa (RH). La dispersión ASD-1 (sin tensoactivo) y la dispersión ASD-3 (con Poloxamer 407) ambas permanecieron amorfas, mientras que aparecieron algunos picos en el XRPD de ASD-2 (con SLS), lo que indica la presencia de cantidades detectables del compuesto A cristalino en ASD-2. Los resultados indican que una dispersión sólida del Compuesto A puede ser estable sin la presencia de SLS como un tensoactivo en la dispersión.

Se evaluó la solubilidad del Compuesto A en dispersiones sólidas amorfas con dos diferentes grados de HPMC-AS (grados L

y M). Se encontró que el compuesto A fue más soluble en dispersiones amorfas preparadas con HPMC-AS L en comparación con las que utilizaban el polímero de calidad HPMC-AS M.

5 EJEMPLO 8

Con el fin de optimizar la carga del API, se prepararon dispersiones amorfas del Compuesto A colando con solvente en diferentes porcentajes (10, 50, 70 y 90) de API en la dispersión
10 sólida. El 10% y el 90% fueron controles positivos sólo con fines de evaluación. Las exploraciones DSC y XRPD de las cuatro dispersiones se muestran en las Figuras 16 y 17, respectivamente. Como se muestra en la presente, la carga del 50% del API en la dispersión sólida no fue factible, debido a la endotermia de
15 fusión mostrada por la DSC de la Figura 16. Por consiguiente, la carga del API en la dispersión sólida se mantuvo al 40%.

EJEMPLO 9

Se prepararon dispersiones secadas por atomización (SDD)
20 con cada uno de los dos polímeros estabilizantes identificados para estudio adicional en el Ejemplo 5, anterior, HPMC-AS-LG y PVP-VA-64 disolviendo cada polímero y el Compuesto A completamente en acetona antes del secado por atomización. Los resultados de la difracción de rayos X en polvo obtenidos de
25 cada SDD y del Compuesto A sólo se muestran en la Figura 18. Los resultados de XRPD mostraron que el Compuesto A en ambas dispersiones fueron amorfas.

EJEMPLO 10

30

Las formulaciones de SDD del Compuesto A y HPMC-AS-L (SDD1) o PVP-VA-64 (SDD2) se prepararon de acuerdo con la Tabla 5, a

continuación:

Tabla 5 - Formulaciones de dispersión en secado por aspersión

Componente	SDD1 % p/p	SDD2 % p/p
Compuesto A Dispersión en Secado por Aspersión (SDD) (PVP-VA-64) (carga del 25% p/p)	70	--
Compuesto A Dispersión en Secado por Aspersión (SDD) (HPMC-AS- LG) (carga del 25% p/p)	--	70
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	20	20
Manitol (100SD)	5	5
Crospovidona CL	4	4
Dióxido de silicio coloidal	0.5	0.5
Estearato de magnesio	0.5	0.5

Las dos SDD se prepararon de la misma forma como se describe en el Ejemplo 8 anterior. El Compuesto A SDD, SLS y celulosa microcristalina se premezclaron en un mezclador de bajo fraccionamiento. Se agregaron manitol, crospovidona y sílice y se mezclaron en un mezclador de bajo fraccionamiento. La mezcla seca se granuló mediante un proceso de granulación en seco preparando trozos en una prensa de comprimidos. Los trozos se trituraron y cribaron consecutivamente a través de mallas 12 y 18 para proporcionar gránulos y los gránulos con la carga API final del 17% p/p se rellenaron en cápsulas de gelatina opacas blancas de tamaño 0 (concentración de 50 mg).

Se evaluó el comportamiento de disolución de las dos formulaciones, SDD1 y SDD2 en medio biorrelevante, Fluido intestinal Simulado en Estado de Ayuno (FaSSIF), pH 6.5, utilizando los parámetros de disolución que se muestran en la Tabla 6, a continuación:

Tabla 6 - Parámetros de disolución

Aparatos de disolución	Aparatos USP II (Paletas)
Temperatura	37°C + 0.5°C
Velocidad de rotación	50 rpm
Tampón de disolución/Volumen ¹	600 mL; FaSSIF, pH 6.5
No. de cápsulas	Cápsulas de gelatina de tamaño único 0
Concentración	50 mg
Volumen de muestra ²	5 mL
Puntos de tiempo muestra (T _{min})	(T ₀ , T ₅ , T ₁₅ , T ₃₀ , T ₄₅ , T ₆₀ , T ₁₂₀)

Los perfiles de disolución resultantes para las dos formulaciones SDD se muestran en la Figura 19. Los perfiles de disolución para el SDD elaborado a partir de HPMC-AS-L mostraron una disolución completa en 45 minutos.

EJEMPLO 11

Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en monos, comparando los dos comprimidos del compuesto A cristalino producidos en el Ejemplo 2, las formas de dosificación en cápsulas producidas en el Ejemplo 3, y las cápsulas SDD2 producidas en el Ejemplo 8, anterior y una formulación prototipo de un secado por aspersion intermedio (SDI) con la composición mostrada en la Tabla 7, a continuación:

Tabla 7 - Composición de comprimidos SDI para estudios de PK en monos

Componente	% p/p
Compuesto A SDI	
[Compuesto A: HPMC-AS L]	47.6
[Compuesto A: HPMC-AS M], 40:60% p/p	
Celulosa microcristalina, NF	23.8
Monohidrato de lactosa, NF	17.1
Croscarmelosa de sodio	4.8
Dióxido de silicio coloidal, NF	0.95
Estearato de magnesio, NF	0.95
Poloxamer 407, NF	4.8 (10% p/p de SDI)
Total	100

Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 8, a continuación:

Tabla 8 - Resultados del estudio PK en Monos

Formulación	Detalle	Exposición µg*hr/mL	Biodisponibilidad oral absoluta
Cápsula 1 (Ejemplo 3)	Solutol HS 15, 7% de carga	15	74
Cápsula 2 (Ejemplo 3)	Gelucire 44/14, 7% de carga	26	126
Forma A comprimido 1 (Ejemplo 2)	Poloxamer 407 como tensoactivo	6.9	34
Forma A comprimido 2 (Ejemplo 2)	Laurilsulfato de sodio como tensoactivo	1.8	9
SDD1 amorfo (Ejemplo 6)	HPMC-AS como el polímero	14	70

Como se puede observar en la Tabla 8, a una dosis de
5 aproximadamente 50 mg/animal (aproximadamente 10 mg/kg), la
exposición sistémica promedio (AUC_{0-inf}) del Compuesto A cuando
se administra en la formulación solubilizada de la Cápsula 2
(carga API al 7%) proporcionó la mayor biodisponibilidad y
exposición comparativa. La formulación de SDD1 amorfa mostró una
10 exposición comparativamente buena (AUC : 14433 ng*h/mL) y una
biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 70%.

Se desarrolló una formulación con un Compuesto A y HPMC-AS
LG SDD con una carga al 40%. Un estudio de compatibilidad de
15 excipientes identificó ciertos excipientes que se encontraron
estables con una forma de ASD del Compuesto A. Se premezclaron
excipientes seleccionados de celulosa microcristalina,
monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, Poloxamer 407,
dióxido de silicio coloidal y la forma SDD intermedia (SDI) del
20 Compuesto A y cribado. Posteriormente se agregó estearato de
magnesio como lubricante a la premezcla. La densidad de la
premezcla se incrementó utilizando un proceso de granulación en
seco. Posteriormente se agregaron a la mezcla granulada el
lubricante estearato de magnesio y los excipientes
25 extragranulares de celulosa microcristalina, monohidrato de
lactosa y croscarmelosa de sodio. La mezcla que tiene la
composición que se muestra en la Tabla 9 a continuación se
comprimió en comprimidos de diferentes concentraciones.

Tabla 9 - Composición de la mezcla

Nombre del ingrediente	% p/p	g/lote
Compuesto A/HPMC-AS (40%) SDD	50	2000
Celulosa microcristalina	22.6	903
Monohidrato de lactosa	15.9	635
Croscarmelosa de sodio	4.7	188
Poloxamer 407	5.0	200
Dióxido de silicio coloidal	0.90	36
Estearato de magnesio	0.95	38
TOTAL:	100.0	4000

5 Para fines comparativos, se preparó un comprimido placebo con los mismos excipientes que la mezcla, sin la SDD.

 Una mezcla que tiene la Forma A del Compuesto A, el Compuesto A/HPMC-AS (40%) SDD y el placebo se analizaron cada uno por difracción de rayos X en polvo. Los XRPD resultantes se muestran en la Figura 20. Los resultados demostraron que la mezcla de SDD y SDD fue amorfa. Los únicos picos en la mezcla de XRPD procedían de los excipientes, como se puede observar en comparación con el placebo de XRPD.

15 EJEMPLO 12

 Los comprimidos que tenían 50 mg y 200 mg de una forma SDD del Compuesto A, se produjeron a partir de un lote único de granulado, utilizando diferentes cantidades del granulado para cada una de las dos concentraciones de dosificación. La composición del granulado para cada una de las dos dosis de comprimidos se muestra en la Tabla 10, a continuación:

Tabla 10 - Composición de comprimidos SDD del compuesto A de concentración de 50 y 200 mg

Nombre del ingrediente	%(p/p)	mg/unidad	
		Concentración de 50 mg	Concentración de 200 mg
Compuesto A (40%)/HPMC-AS SDD	50.0	125.0	500.0
Celulosa microcristalina	22.6	56.45	225.8
Monohidrato de lactosa	15.9	39.68	158.7
Croscarmelosa de sodio	4.7	11.75	47.0
Dióxido de silicio coloidal	0.9	2.25	9.0
Poloxamer 407	5.0	12.50	50.0
Estearato de magnesio	0.95	2.38	9.5
Total	100	250	1000

 Los gránulos se obtuvieron mediante un proceso de

granulación en seco, molienda y mezclado. Se obtuvo una granulación seca cribando juntos una mezcla de celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmelosa de sodio, Poloxamer 407, dióxido de silicio coloidal y SDD, a continuación se agregó estearato de magnesio y se mezcló hasta obtener una primera mezcla. La densidad de la primera mezcla se incrementó mediante granulación en seco para proporcionar una primera porción de gránulos. Se cribó una segunda porción de estearato de magnesio con un cribador de malla 30, a continuación se combinó con la primera porción de gránulos y se mezcló en un mezclador en V durante 2 minutos para obtener una segunda mezcla. A continuación, se obtuvo la segunda porción de gránulos utilizando un compactador de rodillos y se molió. Los gránulos molidos se agregaron al mezclador en V y mezclado con la celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y croscarmelosa de sodio del excipiente extragranular. Los excipientes extragranulares se cribaron a través de un cribador de malla 30, a continuación se agregaron al mezclador en V y se mezclaron con los gránulos durante 2 minutos para proporcionar una tercera mezcla. La tercera mezcla se comprimió en comprimidos de diferentes resistencias utilizando un cribador que proporcionó comprimidos de tamaños conformes. Se encontró que ambas formas de dosificación en comprimidos fueron estables a 25°C y 60% de humedad relativa durante un estudio de estabilidad de 12 meses.

25

Los comprimidos de 50 mg y 200 mg producidos como se describe en este ejemplo tienen una mejor disolución y biodisponibilidad al tiempo que facilitan la dosificación con una cantidad reducida de forma de dosificación a administrar y una mayor carga de API, en donde los comprimidos de 200 mg se administran dos veces al día o los comprimidos de 50 mg administrada cuatro veces al día proporcionará la cantidad

30

terapéuticamente efectiva para tratar pacientes humanos con diversas formas de cáncer, incluyendo el glioblastoma pontino intrínseco difuso (DIPG), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, sarcomas tal como, leiomiomasarcoma y cánceres hematológicos tales como, leucemia mieloide aguda.

EJEMPLO 13

Los comprimidos de 50 mg y 200 mg producidos como se describe en el Ejemplo 12 anterior, se suspendieron en agua o jugo de manzana, y cada suspensión resultante se probó para la estabilidad a temperatura ambiente durante 24 horas. Cada comprimido se desintegró en menos de 3 minutos. XRPD y HPLC mostraron que el Compuesto A permaneció amorfo en cada suspensión, sin que se detectaran impurezas.

Habiéndose descrito completamente el objetivo de las reivindicaciones, los expertos en la técnica entenderán que lo mismo se puede realizar dentro de una amplia gama de equivalentes sin afectar el alcance del objetivo o los aspectos descritos en la presente.

EJEMPLO 14

Se probó la estabilidad de los comprimidos de formulación activa que tenían la composición descrita en la Tabla 10 en diferentes condiciones de almacenamiento. A 25°C/60% de humedad relativa (RH), ambos comprimidos del compuesto A de 50 mg y 200 mg demostraron una estabilidad aceptable durante 24 meses. Sin embargo, a 40°C/75% de humedad relativa (RH) a los 6 meses, ambos comprimidos de 50 mg y 200 mg no se desintegraron. Esta disolución incompleta fue independiente del pH y los análisis de Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD) y mDSC confirmaron que el

Compuesto A fueron tanto química como físicamente estables en forma de comprimido y permaneció en un estado amorfo incluso después de un año a 40°C/75% de humedad relativa (RH).

Para determinar si la reducción de la concentración de Poloxamer 407 (5% p/p) en la formulación del comprimido activo podría mitigar la desaceleración de la disolución observada, se prepararon comprimidos de 25 mg de resistencia con concentraciones variables de Poloxamer 407 (1% p/p, 2% p/p o 5% p/p; Tabla 11) y se colocaron a 5°C (Control), 25°C/RH a 60% bajo condiciones cerradas o 40°C/RH a 75% bajo condiciones abiertas y cerradas. La dureza de todos los comprimidos probados se mantuvo a un promedio de 4.3 kP.

Tabla 11: Composición de las formulaciones de comprimidos activos con concentraciones variables de Poloxamer 407

	0% P407	1% P407	2% P407	5% P407 & 2% SiO2
Ingrediente	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Compuesto A: HPMC-AS L SDD (40:60)	50.00	50.00	50.00	50.00
Celulosa microcristalina, USP/NF	22.58	22.58	22.58	22.58
Monohidrato de lactosa, USP/NF	20.87	19.87	18.87	14.77
Croscarmelosa de sodio, USP/NF	4.70	4.70	4.70	4.70
Dióxido de silicio coloidal, USP/NF	0.90	0.90	0.90	2.00
Poloxamer 407, USP/NF	0.00	1.00	2.00	5.00
Estearato de magnesio, USP/NF	0.95	0.95	0.95	0.95
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Abreviaturas: hidroxipropilmetilcelulosa + succinato acetato: HPMCAS; dispersión de secado por atomización: SDD; USP/NF relacionado con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional (NF), respectivamente.

Los perfiles de desintegración y disolución de las formulaciones de comprimidos activas almacenadas bajo 40°C/RH al

75% durante 2 semanas bajo condiciones abiertas se evaluaron en medio de disolución (500 mL de HCl 0.1 N + CTAB al 0.2% p/v, 37°C, velocidad de la paleta: 75 rpm; véase la Tabla 12 y Figura 21). La formulación de comprimidos activa con Poloxamer 407 al 5% p/p mostró hinchazón del comprimido pero sin desintegración. De acuerdo con este hallazgo, solo se midió una liberación mínima de API (-6% de liberación) incluso después de 60 minutos en la prueba de disolución. La formulación de comprimido activo con Poloxamer 407 al 2% p/p se desintegró en trozos más grandes, aunque mejor que los comprimidos con Poloxamer 407 al 5% p/p, el perfil de disolución no alcanzó la liberación completa (-89%) después de 60 minutos en la prueba de disolución. Sin embargo, la formulación de comprimido activo con Poloxamer 407 al 1% p/p se desintegró fácilmente en partículas pequeñas y el perfil de disolución fue como las formulaciones del comprimido activos con Poloxamer 407 al 0% p/p (-100% de liberación).

Tabla 12: Perfiles de liberación por disolución de formulaciones activas con concentraciones variables de Poloxamer 407 a 40°C/RH al 75% bajo condiciones abiertas durante 2 semanas

% Disuelto						
1% P407		2% P407		5% P407 + 2% SiO2		
Tiempo, min.	Inicial*	40/75% 2 semanas	Inicial*	40/75% 2 semanas	Inicial*	40/75% 2 semanas
10	69.12	53.47	66.43	46.94	66.26	1.04
20	84.18	77.02	83.54	68.39	87.62	2.23
30	91.45	84.82	89.14	78.06	91.2	3.17
45	95.68	93.7	92.25	87.53	96.63	4.84
60	97.92	97.23	95.44	89.14	96.61	6.24

Inicial: se refiere al % de disolución de las formulaciones de comprimidos activos indicados (sin almacenamiento) después de 10-60 minutos

Los perfiles de desintegración y disolución de estas formulaciones de comprimidos, almacenadas a 40°C/RH al 75% bajo condiciones cerradas a los 6 meses a continuación se determinaron

en medio de disolución (500 mL de HCl 0.1 N + CTAB al 0.2% p/v, 37°C; velocidad de paleta: 75 rpm; véase la Tabla 13).

La formulación del comprimido activo con Poloxamer 407 al 5% p/p se hinchó pero no se desintegró y la liberación de API a los 60 minutos fue mínima (-6% de liberación) en comparación con las formulaciones del comprimido activo con Poloxamer 407 al 0% p/p (-100% de liberación).

La formulación del comprimido activo con Poloxamer 407 al 2% p/p se desintegró en trozos más grandes con una liberación de API casi completa a los 60 minutos en comparación con las formulaciones del comprimido activo con Poloxamer 407 al 0% p/p. Sin embargo, en el punto de tiempo de 30 minutos, hubo una diferencia de -10% en la liberación de API en comparación con la formulación del comprimido activo con Poloxamer 407 al 0% p/p.

La formulación del comprimido activo con Poloxamer 407 al 1% p/p se desintegró en partículas más pequeñas y el perfil de disolución mostró una liberación completa a los 60 minutos en comparación con la formulación del comprimido activo con Poloxamer 407 al 0% p/p.

Tabla 13: Perfiles de liberación en disolución de formulaciones activas con concentraciones variables de Poloxamer 407 a 40°C/RH Cerrada al 75%, 6 meses

Punto de tiempo (min)	Promedio % disuelto			
	P407 al 0%	P407 al 1%	P407 al 2%	P407 al 5%
10	70.9	63.3	52.7	1.7
20	88.8	82.3	71.4	2.9
30	95.8	91.7	82.7	3.8
45	101.9	98.9	92.4	5.1
60	103.1	100.6	96.7	6.6
Peso promedio del comprimido (mg)	137.5	136.5	136.3	135.1

La variación de la concentración de Poloxamer 407 en las formulaciones de comprimidos activos no tuvo un impacto

importante sobre la solubilidad cinética del Compuesto A o su perfil PK y parámetros PK cuando se probaron en monos.