

FORMULACIÓN DE SOTORASIB

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N.º 63/184,941, presentada el 6 de mayo de 2021 y de la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N.º 63/212,316, presentada el 18 de junio de 2021, cada una de las cuales se
5 incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Desde su identificación como uno de los primeros oncogenes humanos en 1982 (Der
10 *et al.*, 1982), el KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue*, homólogo del oncogén del virus del sarcoma murino de Kirsten) ha sido el foco de una amplia investigación académica e industrial, como un nodo clave en la vía de transducción de señales de la MAPK, como factor transformador en una red de vías efectoras paralelas (por ejemplo, PI3K/AKT (Vojtek *et al.*, 1998) y como posible objetivo para antineoplásicos (Malumbres *et al.*, 2003). A pesar del progreso en el desarrollo de inhibidores de nodos secuencia arriba y
15 secuencia abajo de la vía MAPK (por ejemplo, EGFR (Sridhar *et al.*, 2003), BRAF (Holderfield *et al.*, 2014) y MEK (Caunt *et al.*, 2015), históricamente, la proteína KRAS ha demostrado ser resistente a la inhibición directa.

KRAS es una proteína G que acopla la señalización mitógena extracelular a respuestas pro-proliferativas intracelulares. KRAS sirve como un interruptor de
20 "activación/desactivación" intracelular. La estimulación por parte de mitógenos induce la unión del GTP (*Guanosine TriPhosphate*, trifosfato de guanosina) a KRAS, provocando un cambio conformacional que permite la interacción de KRAS con proteínas efectoras secuencia abajo, lo que conduce a la proliferación celular. Normalmente, la señalización pro-proliferativa está regulada por la acción de las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP,
25 *GTPase-Activating Proteins*), que devuelven a KRAS a su estado no proliferativo unido al GDP (*Guanosine DiPhosphate*, difosfato de guanosina). Las mutaciones en KRAS alteran el ciclo regulado de KRAS entre estos estados de unión al GDP y al GTP, lo que conduce a la acumulación del estado activo unido al GTP y a una proliferación celular mal regulada (Simanshu *et al.*, 2017).

30 A lo largo de la historia, los intentos de desarrollar inhibidores de proteínas KRAS mutadas se han visto frustrados por la ausencia de bolsillos de unión de alta afinidad a fármacos en la superficie de la proteína (Cox *et al.*, 2014). Los descubrimientos en el campo que siguieron trajeron consigo nuevos esfuerzos significativos en la investigación de inhibidores de KRAS, que recientemente culminaron con la entrada de los inhibidores de
35 KRAS en ensayos clínicos en seres humanos. Véase <https://clinicaltrials.gov/>: por ejemplo, NCT03600883 y NCT04185883 (sotorasib, AMG 510) (última consulta el 23 de abril de 2021). Estos esfuerzos han culminado recientemente con la presentación de una solicitud de nuevo fármaco a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el sotorasib (comunicado de prensa de Amgen, 16 de diciembre de 2020;

<https://wwwext.amgen.com/newsroom/press-releases/2020/12/amgen-submits-sotorasib-new-drug-application-to-u-s--fda-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation>, última consulta el 21 de abril de 2021).

En consecuencia, se necesitan formulaciones de sotorasib adecuadas para los
5 pacientes.

SUMARIO

En el presente documento se proporcionan formulaciones de sotorasib. En un
aspecto, en el presente documento se describen formulaciones que comprenden sotorasib,
un diluyente en una cantidad del 40-95 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 0.5-5 %
10 (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.25-5 % (p/p). En algunas realizaciones, las
formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 1-20 % (p/p). En algunas
realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 20-45 % (p/p).
En algunas realizaciones, las formulaciones el diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p).
En algunas realizaciones, las formulaciones el diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p).

En otro aspecto, las formulaciones descritas en el presente documento son para usar
15 como medicamento o para el tratamiento del cáncer.

En otro aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar el
cáncer en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad
terapéuticamente eficaz de sotorasib proporcionada como una formulación descrita en el
20 presente documento, en donde la formulación proporciona la cantidad terapéuticamente
eficaz en una o más unidades de dosificación.

Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.
Los términos "sujetos" y "pacientes" se usan indistintamente en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo
25 largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 1 (1 % (p/p), 1 mg de
sotorasib).

La figura 2 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo
largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 2 (37.5 % (p/p), 240 mg
30 de sotorasib).

La figura 3 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo
largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 3 (50 % (p/p), 360 mg de
sotorasib).

La figura 4 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo
35 largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 4 (30 % (p/p), 180 mg de
sotorasib).

La figura 5 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo
largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 5 (40 % (p/p), 360 mg de
sotorasib).

La figura 6 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 6 (20 % (p/p), 30 mg de sotorasib).

5 La figura 7 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 7 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib).

La figura 8 es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 8 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib).

10 La figura 9A es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 9a (32 % (p/p), 240 mg de sotorasib).

15 La figura 9B es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 9b (32 % (p/p), 240 mg de sotorasib).

La figura 10A es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 10a (32 % (p/p), 320 mg de sotorasib, Grupo (a)).

20 La figura 10B es un gráfico que muestra el perfil de disolución (porcentaje disuelto a lo largo del tiempo) de sotorasib proporcionado en la formulación n.º 10a (32 % (p/p), 320 mg de sotorasib, Grupo (b)).

La figura 11 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de las siguientes formulaciones de sotorasib: (i) formulación n.º 7; (ii) formulación n.º 11; (iii) formulación n.º 12; (iv) formulación n.º 13.

25 La figura 12A es una representación gráfica de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la fracción de sólidos del comprimido (también denominada compactabilidad) para las mezclas de lactosa, MCC y placebo.

30 La figura 12B es una representación gráfica de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la presión de compactación (también denominada compresibilidad) para las mezclas de lactosa MCC y placebo.

La figura 13A es una representación gráfica de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la fracción de sólidos (FS) del comprimido (también denominada compactabilidad) para los componentes individuales, incluyendo Avicel PH102, lactosa 313 y sotorasib.

35 La figura 13B es una representación gráfica de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la presión de compactación (también denominada compresibilidad) para los componentes individuales, incluyendo Avicel PH102, lactosa 313 y sotorasib.

La figura 14A es un gráfico que muestra el perfil de energía de flujo de los componentes individuales, incluyendo Avicel PH102, lactosa 313 y sotorasib.

La figura 14B es un gráfico que muestra el cambio de volumen (%) con respecto a la tensión aplicada para los componentes individuales, incluyendo Avicel PH102, lactosa 313 y sotorasib.

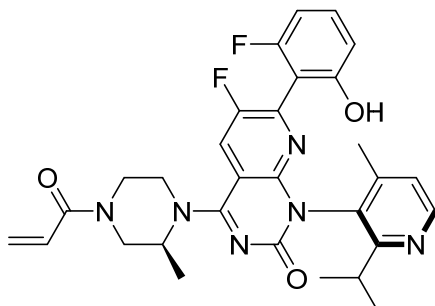
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que las formulaciones divulgadas en el presente documento que comprenden sotorasib y ciertos excipientes en ciertas cantidades dan como resultado formulaciones de liberación inmediata.

Además, la presente divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que la relación entre excipientes plásticos y frágiles en una formulación de sotorasib, por ejemplo, en forma de un comprimido, puede afectar a las propiedades físicas de dicha formulación. Por ejemplo, como se muestra en el presente documento, se averiguó que una formulación de sotorasib con una mayor cantidad de excipiente plástico (por ejemplo, celulosa microcristalina) y una menor cantidad de excipiente frágil (por ejemplo, lactosa) tenía problemas de disgregación que afectaban al rendimiento de la formulación. Por el contrario, se averiguó que una formulación de sotorasib, por ejemplo, en forma de un comprimido, con una menor cantidad de excipiente plástico y una mayor cantidad de excipiente frágil, tenía una resistencia a la tracción deficiente. En consecuencia, se requiere un equilibrio adecuado entre la fragilidad general y la plasticidad para una formulación adecuada. Como se ejemplifica en el presente documento, se proporcionan formulaciones de comprimidos de sotorasib que comprenden una relación entre excipiente plástico y excipiente frágil que no presenta los problemas de resistencia a la tracción y de disgregación de comprimidos mencionados anteriormente.

Formulaciones

El sotorasib es una molécula pequeña que inhibe específica e irreversiblemente la proteína mutante KRASG12C. El sotorasib también se conoce como AMG 510 o 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-(1*M*)-1-[4-metil-2-(propan-2-il)piridin-3-il]-4-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona, y tiene la siguiente estructura:



En un aspecto, en el presente documento se describe una formulación que comprende sotorasib, un diluyente en una cantidad del 50-95 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 0.5-5 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.25-5 % (p/p). En otro

aspecto, en el presente documento se describe una formulación que comprende sotorasib, un diluyente en una cantidad del 40-95 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 0.5-5 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.25-5 % (p/p).

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 1 % a aproximadamente el 50 % (p/p) de En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 1-20 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 20-45 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 21-45 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 30-40 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 6 %, aproximadamente un 7 %, aproximadamente un 8 %, aproximadamente un 9 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 11 %, aproximadamente un 12 %, aproximadamente un 13 %, aproximadamente un 14 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 16 %, aproximadamente un 17 %, aproximadamente un 18 %, aproximadamente un 19 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 21 %, aproximadamente un 22 %, aproximadamente un 23 %, aproximadamente un 24 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 26 %, aproximadamente un 27 %, aproximadamente un 28 %, aproximadamente un 29 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 31 %, aproximadamente un 32 %, aproximadamente un 33 %, aproximadamente un 34 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 36 %, aproximadamente un 37 %, aproximadamente un 38 %, aproximadamente un 39 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 41 %, aproximadamente un 42 %, aproximadamente un 43 %, aproximadamente un 44 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 46 %, aproximadamente un 47 %, aproximadamente un 48 %, aproximadamente un 49 % o aproximadamente un 50 % (p/p) de la totalidad de la formulación.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 1 mg a aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 1 mg a 360 mg, de 30 mg a 120 mg, de 180 mg a 320 mg o de 30 mg a 320 mg. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de aproximadamente un 1 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg,

aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, 5 aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del aproximadamente 30 mg, o aproximadamente 120 mg, o aproximadamente 180 mg, o 10 aproximadamente 240 mg, o aproximadamente 320 mg, o aproximadamente 360 mg.

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden uno o más diluyentes. Algunos ejemplos de diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, sorbitol, xilitol, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato cálcico tribásico, trehalosa, celulosa microcristalina y almidón. En algunas 15 realizaciones, el diluyente comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, celulosa microcristalina y almidón. En algunas realizaciones, el diluyente comprende uno o más de lactosa y celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el diluyente comprende uno o más lactosa y almidón. En algunas realizaciones, el diluyente comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP) y manitol. En algunas 20 realizaciones, el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz. En algunas realizaciones, la lactosa es lactosa monohidratada.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente en una cantidad de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 95 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente en una cantidad de 25 aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 95 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente en una cantidad de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 90 % (p/p). En algunas realizaciones, la formulación comprende un diluyente en una cantidad de aproximadamente un 61 % a aproximadamente un 91 % (p/p), o de aproximadamente un 68 % a aproximadamente un 84 % (p/p), o de aproximadamente 30 un 51-77 % (p/p) o de un 58-70 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente en una cantidad de aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 51 %, aproximadamente un 52 %, aproximadamente un 53 %, aproximadamente un 54 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 56 %, aproximadamente un 57 %, aproximadamente un 58 %, aproximadamente un 59 %, aproximadamente un 60 %, 35 aproximadamente un 61 %, aproximadamente un 62 %, aproximadamente un 63 %, aproximadamente un 64 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 66 %, aproximadamente un 67 %, aproximadamente un 68 %, aproximadamente un 69 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 71 %, aproximadamente un 72 %, aproximadamente un 73 %, aproximadamente un 74 %, aproximadamente un 75 %,

aproximadamente un 76 %, o aproximadamente un 77 %, o aproximadamente un 78 %, o aproximadamente un 79 %, o aproximadamente un 80 %, o aproximadamente un 81 %, o aproximadamente un 82 %, o aproximadamente un 83 %, o aproximadamente un 84 %, o aproximadamente un 85 %, o aproximadamente un 86 %, o aproximadamente un 87 %, o aproximadamente un 88 %, o aproximadamente un 89 % o aproximadamente un 90 % (p/p).

Los componentes de la formulación (por ejemplo, un diluyente) pueden, en general, clasificarse por la forma en que se deforman bajo una fuerza de compresión, ya sea por fractura frágil o por deformación plástica. El grado de deformación de un material frágil es independiente de la velocidad y la duración del evento de compresión (es decir, la compresión aplicada), lo que da un valor de sensibilidad a la velocidad de deformación para dichos materiales del 0 % (cero). La deformación de un material plástico depende de la velocidad y la duración del evento de compresión, y esto se describe mediante la sensibilidad a la velocidad de deformación. Cuando se desarrolla una formulación de comprimido, es deseable utilizar una mezcla de componentes: algunos con carácter frágil para minimizar la sensibilidad a la velocidad de deformación y otros con carácter plástico moderado para aumentar las superficies disponibles para formar enlaces durante la compresión. Los excipientes pueden clasificarse utilizando la presión de fluencia promedio de Heckel determinada, por ejemplo, según Zhang et al., 2017, que se incorpora al presente documento a modo de referencia en su totalidad. Un excipiente con una presión de fluencia promedio de Heckel superior a 125 MPa se considera un excipiente frágil. Un excipiente con una presión de fluencia promedio de Heckel inferior a 125 MPa se considera un excipiente plástico. En algunas realizaciones, un excipiente de plástico tiene una presión de rendimiento promedio de Heckel inferior a 100 MPa. En algunas realizaciones, un excipiente frágil tiene una presión de fluencia promedio de Heckel de más de 150 MPa. En algunas realizaciones, un excipiente de plástico tiene una presión de rendimiento promedio de Heckel de 50 MPa a 125 MPa. En algunas realizaciones, un excipiente frágil tiene una presión de rendimiento promedio de Heckel de más 125 MPa a 350 MPa.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente plástico. Algunos ejemplos de diluyentes plásticos incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina y almidón. En algunas realizaciones, el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un diluyente frágil. Algunos ejemplos de diluyentes frágiles incluyen, pero no se limitan a, lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, sorbitol, xilitol, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato cálcico tribásico y trehalosa. En algunas realizaciones, el diluyente frágil comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP) o manitol. En algunas realizaciones, el diluyente frágil es lactosa. En algunas realizaciones, la lactosa es lactosa monohidratada.

En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil varía entre

2.5:1 y 3.5:1 (por ejemplo, 2.5:1, 2.6:1, 2.7:1, 2.8:1, 2.9:1, 3:1, 3.1:1, 3.2:1, 3.3:1, 3.4:1 o 3.5:1). En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil varía entre 2.7:1 y 3.3:1. En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil es de 3:1.

En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib y el diluyente frágil, si está presente, en conjunto, varía entre 1.2:1 y 1.7:1 (por ejemplo, 1.2:1, 1.3:1, 1.4:1, 1.5:1, 1.6:1 o 1.7:1). En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib y el diluyente frágil, si está presente, en conjunto, varía entre 1.4:1 y 1.5:1.

En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, y en donde (a) siempre que esté presente el diluyente frágil, la formulación se caracteriza por (1) una primera relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil que es mayor que o igual a 2.5:1, 2.7:1, 3:1, 3.3:1 o 3.5:1; y (2) una segunda relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib y el diluyente frágil, en conjunto, es mayor que o igual a 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1 o 1.7:1 y menor que la primera relación; o (b) siempre que el diluyente frágil esté ausente, la formulación se caracteriza por una relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib que es mayor que o igual a 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1 o 1.7:1 y menor que 2.5:1, 2.7:1, 3:1, 3.3:1 o 3.5:1. En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, y en donde la primera relación es mayor que o igual a 3:1 y la segunda relación es mayor que o igual a 1.4:1 y menor que 3:1. En algunas realizaciones, el diluyente comprende un diluyente plástico y ningún diluyente frágil, y en donde la relación ponderal del diluyente plástico y el sotorasib es mayor que o igual a 1.4:1 y menor que 3:1.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina) en el intervalo de aproximadamente un 50 % a un aproximadamente 75 % (p/p) de la totalidad de la formulación, incluyendo cualquier número entero entre el intervalo especificado. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina) en la cantidad de aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 51 %, aproximadamente un 52 %, aproximadamente un 53 %, aproximadamente un 54 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 56 %, aproximadamente un 57 %, aproximadamente un 58 %, aproximadamente un 59 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 61 %, aproximadamente un 62 %, aproximadamente un 63 %, aproximadamente un 64 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 66 %, aproximadamente un 67 %, aproximadamente un 68 %, aproximadamente un 69 %, aproximadamente un 70 %,

aproximadamente un 71 %, aproximadamente un 72 %, aproximadamente un 73 %, aproximadamente un 74 % o aproximadamente un 75 % (p/p).

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada) en el intervalo de aproximadamente un 19 % a aproximadamente un 55 % (p/p) de la totalidad de la formulación, incluyendo cualquier número entero entre el intervalo especificado. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden lactosa (por ejemplo, lactosa monohidratada) en la cantidad de aproximadamente un 19 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 21 %, aproximadamente un 22 %, aproximadamente un 23 %, aproximadamente un 24 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 26 %, aproximadamente un 27 %, aproximadamente un 28 %, aproximadamente un 29 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 31 %, aproximadamente un 32 %, aproximadamente un 33 %, aproximadamente un 34 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 36 %, aproximadamente un 37 %, aproximadamente un 38 %, aproximadamente un 39 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 41 %, aproximadamente un 42 %, aproximadamente un 43 %, aproximadamente un 44 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 46 %, aproximadamente un 47 %, aproximadamente un 48 %, aproximadamente un 49 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 51 %, aproximadamente un 52 %, aproximadamente un 53 %, aproximadamente un 54 % o aproximadamente un 55 %.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 57 % (p/p) de celulosa microcristalina y un 19 % (p/p) de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 57 % (p/p) de celulosa microcristalina y un 7 % (p/p) de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 44 % (p/p) de celulosa microcristalina y un 14.5 % (p/p) de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 34.5 % (p/p) de celulosa microcristalina y un 11.5 % (p/p) de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 57 % (p/p) de celulosa microcristalina y un 9 % (p/p) de lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un 56 % (p/p) de celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, las formulaciones no comprende lactosa.

En algunas realizaciones, la relación porcentual ponderal entre la celulosa microcristalina y la lactosa monohidratada en las formulaciones es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:1, incluyendo todas las repeticiones de las relaciones dentro del intervalo especificado. En otras realizaciones, la relación porcentual ponderal entre la celulosa microcristalina y la lactosa en las formulaciones es de aproximadamente 3:1.

35 **DISGREGANTE**

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden un disgregante. Algunos ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón sódico, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa cálcica,

hidroxipropilcelulosa poco sustituida y silicato de aluminio y magnesio, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el disgregante comprende uno o más de croscarmelosa sódica o carboximetilalmidón sódico.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un disgregante en una cantidad de aproximadamente un 0.5 % a aproximadamente un 5 % (p/p). En algunas realizaciones, la formulación comprende un disgregante en una cantidad de aproximadamente un 3-5 % (p/p) o un 2-4 % (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de disgregante en las formulaciones es de aproximadamente un 0.5 %, o aproximadamente un 0.6 %, o aproximadamente un 0.7 %, o aproximadamente un 0.8 %, o aproximadamente un 0.9 %, o aproximadamente un 1 %, o aproximadamente un 2 %, o aproximadamente un 3 %, o aproximadamente un 4 %, o aproximadamente un 5 % (p/p) de la totalidad de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden croscarmelosa sódica en una cantidad del 3 % (p/p).

LUBRICANTE

Las formulaciones descritas en el presente documento comprenden un lubricante. Algunos ejemplos de lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido oleico, ácido caprílico, ácido esteárico, isovalerato de magnesio, laurato de calcio, palmitato de magnesio, ácido behénico, behenato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, estearilfumarato de potasio, estearato de cinc, oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco, polietilenglicol y aceite vegetal hidrogenado. En algunas realizaciones, la lubricante es estearato de magnesio.

La cantidad de lubricante en las formulaciones está en el intervalo de aproximadamente un 0.25 % a aproximadamente un 5 % (p/p) de la totalidad de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden un disgregante en una cantidad del 0.5-3 % (p/p) o de aproximadamente un 0.5-1.5 % (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad de lubricante en formulación es de aproximadamente un 0.25 %, aproximadamente un 0.3 %, aproximadamente un 0.4 %, aproximadamente un 0.5 %, aproximadamente un 0.6 %, aproximadamente un 0.7 %, aproximadamente un 0.8 %, aproximadamente un 0.9 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 2 %, aproximadamente un 3 %, aproximadamente un 4 % o aproximadamente un 5 % (p/p) de la totalidad de la formulación.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 16-24 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.4-3.6 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.8-1.2 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 18-22 % (p/p) de sotorasib, un diluyente en una cantidad del 68-84 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.7-3.3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.9-1.1 % (p/p). En algunas

realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 76 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 30 mg. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 120 mg.

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 26-38 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.4-3.6 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.8-1.2 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 29-35 % (p/p) de sotorasib, un diluyente en una cantidad del 58-70 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.7-3.3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.9-1.1 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 32 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 64 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 240 mg. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad de 320 mg.

COMPOSICIÓN DEL RECUBRIMIENTO

En algunas realizaciones, la formulación se recubre con una composición de recubrimiento. Una composición de recubrimiento puede contener, por ejemplo, un agente formador de membrana (por ejemplo, un polímero), un plastificante (que proporciona plasticidad, flexibilidad y extensibilidad a la membrana de recubrimiento), una base hidrosoluble (por ejemplo, lactosa o cloruro de sodio), un agente dispersante (que evita que las partículas o los comprimidos se adhieran y agreguen después del recubrimiento). Estos componentes pueden disolverse o dispersarse en un disolvente adecuado, tal como agua, alcohol o similares, para preparar la composición de recubrimiento.

Algunos ejemplos de agentes formadores de membrana incluyen, por ejemplo, un polímero no hidrosoluble o un polímero hidrosoluble. El agente formador de membrana no está particularmente limitado, siempre que sea farmacéuticamente aceptable y biocompatible. Estos agentes formadores de membrana pueden añadirse solos o como una combinación de los mismos en una cantidad o cantidades adecuadas.

Algunos ejemplos de polímeros no hidrosolubles incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dibencilo, ftalato de dihexilo, ftalato de butilo, cera de abeja, cera de carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico, behenato de glicerilo, lípidos, grasas, resinas, tales como goma laca o similares, derivados de la celulosa, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, derivados de poliácido, tales como copolímero de aminoalquilmetacrilato (nombre del producto: Eudragit RS), derivados de polimetacrilato, tales como copolímero de metacrilato (nombre del producto: Eudragit L), acetatosuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácido poliláctico y ácido poliglicólico.

Algunos ejemplos de polímeros hidrosolubles incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carmelosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y alcohol polivinílico.

5 En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento comprende alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, la composición de recubrimiento comprende además uno o más de dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y un agente colorante. Algunos ejemplos de composiciones de recubrimiento incluyen etilcelulosa, polimetacrilatos, así como productos de recubrimiento vendidos por OPADRY™. En algunas realizaciones, el agente de recubrimiento es Opadry Clear, Opadry Blue 13B50579, Opadry White 33628707, 10 Opadry QX 321A180025 u Opadry II (33G28707). En algunas realizaciones, el agente de recubrimiento es Opadry White 33628707. En algunas realizaciones, el agente de recubrimiento es Opadry QX 321A180025. En algunas realizaciones, el agente de recubrimiento es Opadry II Yellow 85F120132. En algunas realizaciones, el agente de recubrimiento es Opadry II Yellow 85F120222-CN. En algunas realizaciones, el agente de 15 recubrimiento es Opadry II Beige 85F170037.

En realizaciones donde la formulación se recubre con una composición de recubrimiento, los porcentajes ponderales de los excipientes analizados a lo largo de este documento se refieren al peso total de la formulación antes de aplicar la composición de recubrimiento.

20

PREPARACIÓN DE LAS FORMULACIONES

Las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, incluyendo, pero no se limitan a, un comprimido, un comprimido oblongo, polvo o gránulos encapsulados en cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda o dura), sellos o cualquier forma de dosificación dispersable. En algunas 25 realizaciones, las formulaciones divulgadas en el presente documento pueden producirse por granulación seca, granulación húmeda, extrusión en fundido, inclusión en fundido o compresión directa. En algunas realizaciones, las formulaciones se producen por granulación seca o compresión directa. En algunas realizaciones, las formulaciones se producen por granulación húmeda. En algunas realizaciones, las formulaciones se producen por granulación seca. En algunas realizaciones, las formulaciones se producen por 30 compresión directa.

En algunas realizaciones, las formulaciones se comprimen en un comprimido o un comprimido oblongo. De acuerdo con estas realizaciones, el método de preparación de la composición farmacéutica puede comprender además una etapa de compresión. Algunos 35 equipos de compresión adecuados incluyen, pero no se limitan a, miniprensas, punzones simples o dobles o prensas rotatorias para comprimidos, tales como Killian, Korsch, Colton, Manesty, Stokes, Vector y similares, entre otros. Cada posibilidad representa una realización individual. En algunas realizaciones, el comprimido o comprimido oblongo se comprime utilizando una fuerza de compresión que proporciona una dureza objetivo de

aproximadamente 40 N a aproximadamente 150 N, incluyendo cada número entero dentro del intervalo especificado. Algunos valores típicos de dureza incluyen, por ejemplo, de aproximadamente 50 N a aproximadamente 130 N, preferentemente de aproximadamente 70 N a aproximadamente 125 N, incluyendo cada número entero dentro del intervalo especificado. En ciertas realizaciones, el comprimido se caracteriza además por tener una friabilidad de aproximadamente un 1 % o menos, por ejemplo de aproximadamente un 0.2 % a aproximadamente un 1 %.

Perfil de disolución

En algunas realizaciones, al menos el 50 % (por ejemplo, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 % o al menos el 85 % o más) del sotorasib de la formulación se libera en 30 minutos, medido mediante un ensayo de disolución utilizando un aparato 2 según la USP <711> con una velocidad de paletas de 75 rpm, a 37 °C en un medio de disolución de 900 ml de agua a pH 6.7 que comprende fosfato de sodio 50 mM y un tensioactivo para mantener las condiciones de hundimiento. En algunas realizaciones, el tensioactivo es un 0.2-0.5 % (p/v) de laurilsulfato de sodio (SDS). En algunas realizaciones, al menos el 80 % del sotorasib de la formulación se libera en 30 minutos. En algunas realizaciones, al menos el 85 % del sotorasib de la formulación se libera en 15 minutos. En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 120 mg y el medio de disolución comprende un 0.2 % (p/v) de laurilsulfato de sodio (SDS). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 240 mg y el medio de disolución comprende un 0.5 % (p/v) de laurilsulfato de sodio (SDS). En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden sotorasib en una cantidad del 320 mg y el medio de disolución comprende un 0.5 % (p/v) de laurilsulfato de sodio (SDS).

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un paciente, método que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de sotorasib proporcionada en una formulación descrita en el presente documento, en donde la formulación proporciona la cantidad terapéuticamente eficaz en una o más unidades de dosificación. En algunas realizaciones, una o más células del cáncer expresan una proteína mutante KRAS G12C. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de sotorasib es de 180 mg, 240 mg, 260 mg, 720 mg o 960 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 240 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona en dos unidades de dosificación (por ejemplo, 2 comprimidos de 120 mg).

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona en una unidad de dosificación (por ejemplo, 1 comprimido de 240 mg).

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de sotorasib es de 960 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona en ocho unidades de dosificación (por ejemplo, 8 comprimidos de 120 mg). En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona en cuatro unidades de dosificación (por ejemplo, 4 comprimidos de 240 mg). En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona en tres unidades de dosificación (por ejemplo, 3 comprimidos de 320 mg).

Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" o "mejora" se refieren a tratamientos terapéuticos, en donde el objetivo es revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o detener la progresión o la gravedad de una afección asociada a una enfermedad o trastorno, por ejemplo, cáncer. El término "tratar" incluye reducir o aliviar al menos un efecto adverso o un síntoma de una afección, enfermedad o trastorno. El tratamiento suele ser "eficaz" si se reducen uno o más síntomas o marcadores clínicos. Como alternativa, el tratamiento es "eficaz" si se reduce o detiene la progresión de una enfermedad. Es decir, el "tratamiento" incluye no sólo la mejora de los síntomas o los marcadores, sino también el cese, o al menos la ralentización, del progreso o el empeoramiento de los síntomas en comparación con lo que cabría esperar en ausencia de tratamiento. Algunos resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de uno o más síntomas, la disminución de la magnitud de la enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o la ralentización de la progresión de la enfermedad, la mejora o el alivio del estado patológico, la remisión (ya sea parcial o total) y/o la disminución de la mortalidad.

Cánceres *KRAS G12C*

Sin pretender quedar ligados a ninguna teoría en particular, se señala lo siguiente: el sotorasib es una molécula pequeña que inhibe específica e irreversiblemente la *KRAS^{G12C}* (Hong et al., 2020, en 1208). Hong et al. notificaron que "se ha demostrado en estudios (pre)clínicos que [sotorasib] inhibió prácticamente toda la fosforilación detectable de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), un efector clave posterior a *KRAS*, que da lugar a una regresión tumoral completa y duradera en ratones portadores de tumores *KRAS p.G12C*". (id., véase también Canon et al., 2019, y Lanman et al., 2020). Por tanto, en varias realizaciones, se divulga sotorasib a una dosis diaria total de 240 mg o 960 mg para usar en el tratamiento del cáncer, en donde una o más células expresan la proteína mutante *KRAS G12C*.

El sotorasib se evaluó en un ensayo de fase 1 de aumento progresivo y ampliación de la dosis en 129 pacientes con cáncer metastásico o localmente avanzado confirmado histológicamente, con la mutación *KRAS G12C* identificada mediante ensayos moleculares locales en tejidos tumorales, incluyendo 59 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, 42 pacientes con cáncer colorrectal y 28 pacientes con otros tipos de tumores (Hong et al., 2020, en las páginas 1208-1209). Hong et al. notificaron una tasa de control de la

enfermedad (IC al 95 %) del 88.1 % para el cáncer de pulmón no microcítico, del 73.8 % para el cáncer colorrectal y del 75.0 % para otros tipos de tumores (Hong et al., 2020, en la página 1213, tabla 3). Los tipos de cáncer que muestran bien una enfermedad estable (EE) o bien una remisión parcial (RP), según lo notificado por Hong et al., fueron el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas, el cáncer apendicular, el cáncer de endometrio, el cáncer de origen primario desconocido, el cáncer de la ampolla de Vater, el cáncer gástrico, el cáncer de intestino delgado, el cáncer nasosinusal, el cáncer de las vías biliares o el melanoma (Hong et al., 2020, en la página 1212 (figura A) y el anexo complementario (página 59 (figura S5) y página 63 (figura S6)).

Las mutaciones de *KRAS G12C* se producen con las frecuencias de alteración que se muestran en la siguiente tabla (Cerami et al., 2012; Gao et al., 2013). Por ejemplo, la tabla muestra que el 11.6 % de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tienen un cáncer en donde una o más células expresan la proteína mutante *KRAS G12C*. Por consiguiente, el sotorasib, que se une específica e irreversiblemente a *KRAS^{G12C}*, es útil para el tratamiento de pacientes con cáncer, incluyendo, pero no se limitan a, los cánceres enumerados en la siguiente tabla.

Tabla

Tipo de cáncer	Frecuencia de alteración
Cáncer de pulmón no microcítico	11.6
Cáncer de intestino delgado	4.2
Cáncer de apéndice	3.6
Cáncer colorrectal	3.0
Cáncer de origen primario desconocido	2.9
Cáncer de endometrio	1.3
Tipos mixtos de cáncer	1.2
Cáncer de páncreas	1.0
Cáncer hepatobiliar	0.7
Cáncer de pulmón microcítico	0.7
Cáncer cervicouterino	0.7
Tumor de células germinales	0.6
Cáncer de ovario	0.5
Tumor neuroendocrino gastrointestinal	0.4
Cáncer de vejiga	0.4

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas	0.3
Cáncer de cabeza y cuello	0.3
Cáncer gastroesofágico	0.2
Sarcoma de tejidos blandos	0.2
Mesotelioma	0.2
Cáncer de tiroides	0.1
Leucemia	0.1
Melanoma	0.1

5

10

15

20

25

30

35

En varias realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En varias realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de intestino delgado, cáncer apendicular, cáncer colorrectal, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de endometrio, tipos mixtos de cáncer, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cervicouterino, cáncer de células reproductoras, cáncer de ovario, cáncer neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de vejiga, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, sarcoma de tejidos blandos, mesotelioma, cáncer de tiroides, leucemia o melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de intestino delgado, cáncer apendicular, cáncer de endometrio, cáncer hepatobiliar, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cervicouterino, tumor de células germinales, cáncer de ovario, tumor neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de vejiga, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, sarcoma de tejidos blandos, mesotelioma, cáncer de tiroides, leucemia o melanoma. En varias realizaciones, el cáncer es un cáncer de pulmón no microcítico, y en algunas realizaciones específicas, un cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado e irresecable. En varias realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de páncreas.

En algunas realizaciones, el método comprende además la dispersión de la cantidad terapéuticamente eficaz proporcionada como una o más unidades de dosificación en agua mediante agitación antes de la administración al paciente. En algunas realizaciones, el agua no está carbonatada. En algunas realizaciones, el agua está a la temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el agua tiene un volumen de 120 ml. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz se dispersa en agua inmediatamente o dentro de las dos horas anteriores a la administración al paciente. En algunas realizaciones, el paciente tiene dificultades para tragar sólidos.

Métodos para detectar el estado mutacional de *KRAS*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1*

La presencia o ausencia de mutaciones *G12C*, *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1* en un cáncer como se describe en el presente documento puede determinarse

mediante métodos conocidos en la técnica. Puede realizarse la determinación de si un tumor o un cáncer comprende una mutación, por ejemplo, evaluando la secuencia nucleotídica que codifica la proteína, evaluando la secuencia de aminoácidos de la proteína o evaluando las características de una supuesta proteína mutante, o mediante cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos del *KRAS* humano natural (secuencia de nucleótidos expuesta en el número de registro de Genbank BC010502; secuencia de aminoácidos expuesta en el número de registro de Genbank AGC09594), *STK11* (ID del gen: 6794; disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6794; consultado en enero de 2020), *KEAP1* (ID del gen: 9817; disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9817; consultado en enero de 2020), *EGFR* (ID del gen: 1956; disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956; consultado en marzo de 2021), *ALK* (ID del gen: 238; disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/238; consultado en marzo de 2021) y *ROS1* (ID del gen: 6098; disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098; consultado en marzo de 2021), son conocidas en la técnica.

Los métodos para detectar una mutación incluyen, pero no se limitan a, ensayos de reacción en cadena de la polimerasa de fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP), ensayos de reacción en cadena de la polimerasa de polimorfismos de conformación de cadena simple (PCR-SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación por PCR, ensayos de amplificación por PCR específica para alelos mutantes (MASA), secuenciación directa y/o de última generación, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de unión de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de micromatriz. En algunas realizaciones, las muestras se evalúan para determinar mutaciones, tales como la mutación *KRAS G12C*, mediante una PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real se usan sondas fluorescentes específicas para una determinada mutación, tal como la mutación *KRAS G12C*. Cuando hay presente una mutación, la sonda se une y se detecta una fluorescencia. En algunas realizaciones, la mutación se identifica mediante un método de secuenciación directa de regiones específicas del gen. Esta técnica identifica todas las posibles mutaciones en la región secuenciada. En algunas realizaciones, se puede utilizar electroforesis en gel, electroforesis capilar, cromatografía de exclusión por tamaño molecular, secuenciación y/o matrices, para detectar la presencia o ausencia de mutaciones por inserción. En algunas realizaciones, los métodos incluyen, pero no se limitan a, la detección de un mutante utilizando un agente de unión (por ejemplo, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas e inmunoelectrotransferencia, y secuenciación de péptidos directa.

En algunas realizaciones, se utiliza la secuenciación múltiple basada en la PCR para la detección de mutaciones, y puede incluir un número de amplicones que proporciona una sensibilidad de detección mejorada de uno o más biomarcadores genéticos. Por ejemplo, la secuenciación múltiple basada en la PCR puede incluir aproximadamente 60 amplicones

(por ejemplo, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70 amplicones). En algunas realizaciones, la secuenciación múltiple basada en la PCR puede incluir 61 amplicones. Los amplicones producidos mediante la secuenciación múltiple basada en la PCR pueden incluir ácidos nucleicos que tengan una longitud de

5 aproximadamente 15 pb a aproximadamente 1000 pb (por ejemplo de aproximadamente 25 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 35 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 50 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 100 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 250 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 500 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente

10 750 pb a aproximadamente 1000 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 750 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 500 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 300 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 200 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 100 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 80 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 75 pb, de

15 aproximadamente 15 pb a aproximadamente 50 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 40 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 30 pb, de aproximadamente 15 pb a aproximadamente 20 pb, de aproximadamente 20 pb a aproximadamente 100 pb, de aproximadamente 25 pb a aproximadamente 50 pb, o de aproximadamente 30 pb a aproximadamente 40 pb). Por ejemplo, los amplicones

20 producidos mediante la secuenciación múltiple basada en la PCR pueden incluir ácidos nucleicos con una longitud de aproximadamente 33 pb.

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones presentes en una muestra obtenida de un paciente se detecta utilizando tecnología de secuenciación (por ejemplo, una tecnología de secuenciación de última generación). En la técnica se conocen

25 diversas tecnologías de secuenciación. Por ejemplo, los métodos para la detección y caracterización del ADN tumoral circulante en el ADN extracelular pueden estar descritos en otra parte (véase, por ejemplo, Haber y Velculescu, 2014). Algunos ejemplos no limitantes de dichas técnicas incluyen SafeSeqs (véase, por ejemplo, Kinde et al., 2011), OnTarget (véase, por ejemplo, Forshew et al., 2012) y TamSeq (véase, por ejemplo, Thompson et al.,

30 2012).

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones presentes en una muestra obtenida de un paciente se detecta utilizando la PCR digital de gota (ddPCR), un método que se sabe que es muy sensible para la detección de mutaciones. En algunas

35 realizaciones, la presencia de una o más mutaciones presentes en una muestra obtenida de un paciente se detecta utilizando otras tecnologías de secuenciación que incluyen, pero no se limitan a, técnicas de terminación de cadena, técnicas indiscriminadas, métodos de secuenciación por síntesis, métodos que utilizan microfluidos, otras tecnologías de captura o cualquiera de las otras técnicas de secuenciación conocidas en la técnica que sean útiles

para la detección de pequeñas cantidades de ADN en una muestra (por ejemplo, ADNtc en una muestra de ADN extracelular).

En algunas realizaciones, la presencia de una o más mutaciones presentes en una muestra obtenida de un paciente se detecta mediante métodos basados en matrices. Por ejemplo, la etapa de detectar una alteración genética (por ejemplo, una o más alteraciones genéticas) en el ADN extracelular se realiza utilizando una micromatriz de ADN. En algunas realizaciones, una micromatriz de ADN puede detectar una más de una pluralidad de mutaciones de células cancerosas. En algunas realizaciones, el ADN extracelular se amplifica antes de detectar la alteración genética. Algunos ejemplos no limitantes de métodos basados en matrices que pueden utilizarse en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento incluyen: una micromatriz de ADN complementario (ADNc) (véase, por ejemplo, Kumar et al. 2012; Laere et al. 2009; Mackay et al. 2003; Alizadeh et al. 1996), una micromatriz de oligonucleótidos (véase, por ejemplo, Kim et al. 2006; Lodes et al. 2009), un chip de clones de cromosomas artificiales bacterianos (BAC) (véase, por ejemplo, Chung et al. 2004; Thomas et al. 2005), una micromatriz de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) (véase, por ejemplo, Mao et al. 2007; Jasmine et al. 2012), una matriz de hibridación genómica comparativa basada en micromatrices (array-CGH) (véase, por ejemplo, Beers y Nederlof, 2006; Pinkel et al. 2005; Michels et al. 2007), un ensayo de sonda de inversión molecular (MIP) (véase, por ejemplo, Wang et al. 2012; Lin et al. 2010). En algunas realizaciones, la micromatriz de ADNc es una micromatriz de Affymetrix (véase, por ejemplo, Irizarry 2003; Dalma-Weiszhausz et al. 2006), una micromatriz de NimbleGen (véase, por ejemplo, Wei et al. 2008; Albert et al. 2007), una micromatriz de Agilent (véase, por ejemplo, Hughes et al. 2001) o una matriz de BeadArray (véase, por ejemplo, Liu et al. 2017). En algunas realizaciones, la micromatriz de oligonucleótidos es una matriz de ADN en mosaico (véase, por ejemplo, Mockler y Ecker, 2005; Bertone et al. 2006). En la técnica se conocen otros métodos adecuados basados en matrices.

Los métodos para determinar si un tumor o un cáncer comprende una mutación pueden utilizar diversas muestras. En algunas realizaciones, la muestra se toma de un paciente que tiene un tumor o un cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra reciente de un tumor o un cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra congelada de un tumor o un cáncer. En algunas realizaciones, la muestra es una muestra fijada en formol e incluida en parafina (FFIP). En algunas realizaciones, la muestra es una muestra de ADN extracelular circulante y/o de células tumorales circulantes (CTC). En algunas realizaciones, la muestra se procesa para obtener un lisado celular. En algunas realizaciones, la muestra se procesa para obtener ADN o ARN. En una realización concreta, la muestra se obtiene por resección, biopsia con aguja gruesa (BAG), aspiración con aguja fina (AAF), recogida de orina o recogida de folículos pilosos. En algunas realizaciones, puede usarse un ensayo de biopsia líquida utilizando sangre completa o líquido cefalorraquídeo para evaluar el estado de mutación.

En varias realizaciones, se utiliza una prueba aprobada por las autoridades sanitarias, tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), para determinar si el paciente tiene una mutación, por ejemplo, un cáncer con mutación *KRAS*G12C, o si el tumor o la muestra tisular obtenida de dicho paciente contiene células con una mutación. En algunas realizaciones, la prueba para detectar una mutación *KRAS* utilizada es el kit de PCR theascreen® *KRAS* RGQ (Qiagen). El kit de PCR de PCR theascreen® *KRAS* RGQ es un ensayo de PCR cualitativa en tiempo real para la detección de 7 mutaciones somáticas en los codones 12 y 13 del oncogén *KRAS* humano (G12A, G12D, G12R, G12C, G12S, G12V y G13D) usando el instrumento Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM. El kit está destinado a usarse con ADN extraído de muestras FFIP de muestras de CPNM obtenidas por resección, BAG o AAF. El análisis para detectar mutaciones de *STK11*, *KEAP1*, *EGFR*, *ALK* y/o *ROS1* puede realizarse con ensayos comerciales, tales como el ensayo Resolution ctDx LungTM de Resolution Bioscience, que incluye 24 genes (incluyendo los accionables en el CPNM). Las muestras de tejido pueden analizarse con el panel Tempus xT 648.

En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene una mutación de *KRAS* G12C. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene una mutación de *STK11*, por ejemplo, una mutación de pérdida de función. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene una mutación de *KEAP1*, por ejemplo, una mutación de pérdida de función. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene el *STK11* natural. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene el *KEAP1* natural.

En varias realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene una mutación de pérdida de función del *STK11* y del *KEAP1* natural. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene una mutación de pérdida de función de *STK11* y una mutación de pérdida de función de *KEAP1*. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene el *STK11* natural y el *KEAP1* natural. En algunas realizaciones, se ha identificado que el cáncer tiene el *STK11* natural y una mutación de pérdida de función del *KEAP1*.

La expresión "mutación de pérdida de función", como se usa en el presente documento, se refiere a una mutación (por ejemplo, una mutación de sustitución, eliminación, truncamiento o desplazamiento del marco de lectura) que da como resultado la expresión de una proteína mutante que ya no presenta la actividad natural (por ejemplo, una actividad biológica o enzimática natural reducida o eliminada), que da como resultado la expresión de solo un fragmento de la proteína que ya no presenta la actividad natural, o que da como resultado la expresión nula de la proteína natural. Por ejemplo, una mutación de pérdida de función que afecta al gen *STK11* en una célula puede dar como resultado la pérdida de expresión de la proteína *STK11*, la expresión de solo un fragmento de la proteína *STK11* o la expresión de la proteína *STK11* que presenta una actividad enzimática disminuida o nula (por ejemplo, sin actividad enzimática de serina/treonina cinasa) en la célula cancerosa. De

forma similar, una mutación de pérdida de función que afecta al gen *KEAP1* en una célula puede dar como resultado la pérdida de expresión de la proteína KEAP1, la expresión de solo un fragmento de la proteína KEAP1 o la expresión de una proteína KEAP1 que presenta una actividad disminuida o nula (por ejemplo, incapacidad para interactuar con el factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (NRF2) o activarlo) en la célula.

Métodos de detección de la expresión de la proteína PD-L1

La expresión de PD-L1 puede determinarse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la expresión de PD-L1 puede detectarse usando PD-L1 IHQ 22C3 pharmDx, un ensayo de inmunohistoquímica (IHQ) de diagnóstico *in vitro* aprobado por la FDA y desarrollado por Dako y Bristol-Meyers Squibb como ensayo complementario al tratamiento con pembrolizumab. Este es un ensayo cualitativo que usa un anticuerpo monoclonal murino anti-PD-L1, PD-L1 clon 22C3 y el sistema de visualización EnVision FLEX en Autostainer Lin 48 para detectar PD-L1 en muestras FFIP, tales como tejido de cáncer de pulmón no microcítico humano. Los niveles de expresión pueden medirse usando la puntuación de la relación tumoral (PRT), que mide el porcentaje de células tumorales viables que muestran una tinción parcial o total de la membrana de cualquier intensidad. La tinción puede mostrar una expresión de PD-L1 del 0 % al 100 %.

La expresión de PD-L1 también puede detectarse usando PD-L1 IHQ 28-8 pharmDx, un ensayo de inmunohistoquímica (IHQ) de diagnóstico *in vitro* aprobado por la FDA y desarrollado por Dako y Merck como ensayo complementario al tratamiento con nivolumab. Este ensayo cualitativo utiliza el anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1, Clon 28-8, y el sistema de visualización EnVision FLEX en Autostainer Lin 48 para detectar PD-L1 en tejido canceroso humano fijado en formol e incluido en parafina (FFIP).

Otros ensayos disponibles en el mercado para la detección de PD-L1 incluyen el ensayo Ventana SP263 (desarrollado por Ventana en colaboración con AstraZeneca) que utiliza un anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1, Clon SP263, y el ensayo Ventana SP142 (desarrollado por Ventana en colaboración con Genentech/Roche) que utiliza un anticuerpo monoclonal de conejo anti-PD-L1, clon SP142.

En una realización, se utiliza un ensayo aprobado por las autoridades sanitarias, tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), para determinar la PRT de PD-L1 de un cáncer, como se divulga en el presente documento. En varias realizaciones, la PRT de PD-L1 se determina utilizando un ensayo de inmunohistoquímica (IHQ). En algunas realizaciones, el ensayo de IHQ es el ensayo PD-L1 IHQ 22C3 pharmDx. En varias realizaciones, el ensayo de IHQ se realiza con muestras tomadas, por ejemplo, mediante resección, BAG o AAF.

En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 de menos del 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 50 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %. En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 de menos del 50 % o de menos del 1 %.

En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 mayor que o igual al 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 50 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %. En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 menor que o igual al 100 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 50 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %. En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 menor que o igual al 50 % o menor que o igual al 1 %. En varias realizaciones, el paciente tiene una PRT de PD-L1 mayor del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 50 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %. En varias realizaciones, el paciente tiene un intervalo de puntuación de PRT de PD-L1 limitado por cualquiera de los valores citados en las realizaciones anteriores. Por ejemplo, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 en el intervalo de menor que el 50 % y mayor que o igual al 1 %, menor que o igual al 50 % y mayor que el 1 %, menor que o igual al 50 % y mayor que o igual al 1 % o menor que el 50 % y mayor que el 1 %.

En varias realizaciones, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 en el intervalo de menor que el 50 % y mayor que o igual al 1 %. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 en el intervalo de mayor que o igual al 0 % y menor que el 1 %. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 en el intervalo de mayor que el 50 % y menor que o igual al 100 %. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 menor que el 1 %. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación de PRT de PD-L1 del 1-49 %. En algunas realizaciones, el paciente tiene una puntuación PRT de PD-L1 del 50 % o mayor (es decir, 50 %-100 %).

EFICACIA DEL TRATAMIENTO

La eficacia de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento puede ser determinada por el profesional clínico experto. Sin embargo, un tratamiento se considera "tratamiento eficaz", tal como se utiliza el término en el presente documento, si uno o más de los signos o síntomas de una afección descrita en el presente documento se altera de manera beneficiosa, se alivian otros síntomas clínicamente aceptados, o incluso mejoran, o se induce una respuesta deseada, por ejemplo, en al menos un 10 % tras el tratamiento, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se consideraría un tratamiento eficaz una reducción del 10 % en el volumen del tumor observada en los sujetos que reciben una formulación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el volumen del tumor en el sujeto que recibe el tratamiento con una formulación descrita en el presente documento se reduce en al menos un 10 %, al menos un 11 %, al menos un 12 %, al menos un 13 %, al menos un 14 %, al menos un 15 %, al menos un 16 %, al menos un 17 %, al menos un 18 %, al menos un 19 %, al menos un 20 %, al menos un 30 %, al menos un 31 %, al menos un 32 %, al menos un

33 %, al menos un 34 %, al menos un 35 %, al menos un 36 %, al menos un 37 %, al menos un 38 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o más en comparación con un sujeto que no ha recibido la formulación.

El paciente puede responder al tratamiento con sotorasib, lo que se mide por al menos una enfermedad estable (EE), según se determina mediante el protocolo RECIST 1.1 (Eisenhauer, et al., 2009). Una enfermedad al menos estable es aquella que es una enfermedad estable, que ha mostrado una remisión parcial (RP) o que ha mostrado una remisión completa (RC) (es decir, "al menos EE" = EE+RP+RC, a menudo denominado control de la enfermedad). En varias realizaciones, la enfermedad estable no es ni una reducción suficiente para que pueda considerarse una remisión parcial (RP) ni un aumento suficiente para que pueda considerarse una enfermedad progresiva (EP). En varias realizaciones, el paciente presenta al menos una remisión parcial (es decir, "al menos RP" = RP+RC, a menudo denominada remisión objetiva).

La remisión puede medirse por una o más de: disminución del tamaño del tumor, supresión o disminución del crecimiento del tumor, disminución de las lesiones objetivo o tumorales, retraso en el tiempo transcurrido hasta la progresión, ausencia de nuevos tumores o lesiones, disminución de la formación de nuevos tumores, aumento de la supervivencia o de la supervivencia sin progresión (SSP) y ausencia de metástasis. En varias realizaciones, la progresión de la enfermedad de un paciente puede evaluarse midiendo el tamaño del tumor, las lesiones tumorales o la formación de nuevos tumores o lesiones, evaluando al paciente mediante una tomografía computarizada (TC), una tomografía por emisión de positrones (TEP), una resonancia magnética (RM), una radiografía, una ecografía o alguna combinación de las mismas.

La supervivencia sin progresión puede evaluarse como se describe en el protocolo RECIST 1.1. En varias realizaciones, el paciente presenta una SSP de al menos 3 meses. En algunas realizaciones, el paciente presenta una SSP de al menos 6 meses.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente se incorporan en el presente documento como referencia en la misma medida que si cada publicación o solicitud de patente individual estuviera específica e individualmente indicada para su incorporación como referencia.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será evidente que pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REALIZACIONES

1. Una formulación que comprende
 - (a) sotorasib;
 - (b) un diluyente en una cantidad del 40-95 % (p/p),

- (c) un disgregante en una cantidad del 0.5-5 % (p/p), y
 - (d) un lubricante en una cantidad del 0.25-5 % (p/p).
2. La formulación de la realización 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 1-50 % (p/p).
 - 5 3. La formulación de la realización 1 o de la realización 2, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, sorbitol, xilitol, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato cálcico tribásico, trehalosa, celulosa microcristalina y almidón.
 - 10 4. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, celulosa microcristalina y almidón.
 5. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa y celulosa microcristalina.
 - 15 6. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa y almidón.
 7. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP) y manitol.
 8. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-4 y 6, en donde el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz.
 - 20 9. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 3-7, en donde la lactosa es lactosa monohidratada.
 10. La formulación de la realización 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 1-20 % (p/p).
 - 25 11. La formulación de la realización 10, que comprende sotorasib en una cantidad del 1 % (p/p).
 12. La formulación de la realización 10, que comprende sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p).
 13. La formulación de la realización 10 o la realización 12, que comprende el diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p).
 - 30 14. La formulación de la realización 10 o la realización 12, que comprende el diluyente en una cantidad del 68-84 % (p/p).
 15. La formulación de la realización 10 o la realización 12, que comprende el diluyente en una cantidad del 76 % (p/p).
 - 35 16. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 10-15, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil varía entre 2.5:1 y 3.5:1.
 17. La formulación de las realizaciones 10-15, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil varía entre 2.7:1 y 3.3:1.

18. La formulación de las realizaciones 10-15, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil es de 3:1.
- 5 19. La formulación de la realización 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 20-45 % (p/p).
20. La formulación de la realización 19, que comprende sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p).
21. La formulación de la realización 19, que comprende sotorasib en una cantidad del 30 % (p/p).
- 10 22. La formulación de la realización 19, que comprende sotorasib en una cantidad del 32 % (p/p).
23. La formulación de la realización 19, que comprende sotorasib en una cantidad del 37.5 % (p/p).
24. La formulación de la realización 19, que comprende sotorasib en una cantidad del 40 % (p/p).
- 15 25. La formulación de la realización 19 o de la realización 22, que comprende el diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p)
26. La formulación de la realización 19 o de la realización 22, que comprende el diluyente en una cantidad del 58-70 % (p/p)
- 20 27. La formulación de la realización 19 o la realización 22, que comprende el diluyente en una cantidad del 64 % (p/p).
28. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 19-28, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib, y el diluyente frágil, si está presente, en conjunto, varía entre 1.2:1 y 1.7:1.
- 25 29. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 19-28, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib, y el diluyente frágil, si está presente, en conjunto, varía entre 1.4:1 y 1.5:1.
- 30 30. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p).
31. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 68-84 % (p/p).
32. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 76 % (p/p).
- 35 33. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p).
34. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 58-70 % (p/p).

35. La formulación de la realización 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 64 % (p/p).
36. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 30-35, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, y en donde
- 5 (a) siempre que el diluyente frágil esté presente, la formulación se caracteriza por
- (1) una primera relación ponderal entre el diluyente plástico y el diluyente frágil que es mayor que o igual a 2.5:1, 2.7:1, 3:1, 3.3:1 o 3.5:1; y
- (2) una segunda relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib, y el diluyente frágil, en conjunto, es mayor que o igual a 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1 o 1.7:1 y menor
- 10 que la primera relación; o
- (b) siempre que el diluyente frágil esté ausente, la formulación se caracteriza por una relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib que es mayor que o igual a 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1 o 1.7:1 y menor que 2.5:1, 2.7:1, 3:1, 3.3:1 o 3.5:1.
37. La formulación de la realización 36, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y un diluyente frágil, y en donde la primera relación es mayor que o igual a 3:1 y la
- 15 segunda relación es mayor que o igual a 1.4:1 y menor que 3:1.
38. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 30-35, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y ningún diluyente frágil, y en donde la relación ponderal entre el diluyente plástico y el sotorasib es mayor que o igual a 1.4:1 y menor que 3:1.
- 20 39. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 16-18, 28, 29 y 36-38, en donde el diluyente plástico comprende una o más de celulosa microcristalina y almidón.
40. La formulación de la realización 39, en donde el diluyente plástico es celulosa microcristalina.
41. La formulación de la realización 39, en donde el diluyente plástico es almidón.
- 25 42. La formulación de la realización 39 o la realización 41, en donde el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz.
43. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 16-18, 28, 29, 36 y 37, en donde el diluyente frágil comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP), manitol, sorbitol, xilitol, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, fosfato cálcico tribásico
- 30 y trehalosa.
44. La formulación de la realización 43, en donde el diluyente frágil comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP) o manitol.
45. La formulación de la realización 43, en donde el diluyente frágil es lactosa.
46. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 43-45, en donde la lactosa es
- 35 lactosa monohidratada.
47. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-46, que comprende un disgregante en una cantidad del 1-5 % (p/p).
48. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-46, que comprende un disgregante en una cantidad del 3-5 % (p/p).

49. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-46, que comprende un disgregante en una cantidad del 2-4 % (p/p).
50. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-46, que comprende un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p).
- 5 51. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1 y 47-50, en donde el disgregante comprende uno o más de carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetilalmidón sódico, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa cálcica, hidroxipropilcelulosa poco sustituida y silicato de aluminio y magnesio.
- 10 52. La formulación de la realización 51, en donde el disgregante comprende uno o más de croscarmelosa sódica y carboximetilalmidón sódico.
53. La formulación de la realización 51, en donde el disgregante es croscarmelosa sódica.
54. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-53, que comprende un lubricante en una cantidad del 0.5-3 % (p/p).
- 15 55. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-53, que comprende un lubricante en una cantidad del 0.5-1.5 % (p/p).
56. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-53, que comprende un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p).
- 20 57. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1 y 54-56, en donde el lubricante comprende uno o más de estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido oleico, ácido caprílico, ácido esteárico, isovalerato de magnesio, laurato de calcio, palmitato de magnesio, ácido behénico, behenato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, estearilfumarato de potasio, estearato de cinc, oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco, polietilenglicol y aceite vegetal hidrogenado.
- 25 58. La formulación de la realización 57, en donde el lubricante es estearato de magnesio.
59. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 1 mg a 360 mg.
- 30 60. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 30 mg a 320 mg.
61. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 1 mg.
62. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 30 mg.
- 35 63. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 120 mg.
64. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 180 mg.

65. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg.
66. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 320 mg.
- 5 67. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-58, que comprende sotorasib en una cantidad de 360 mg.
68. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 16-24 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.4-3.6 % (p/p) y un lubricante en una
10 cantidad del 0.8-1.2 % (p/p).
69. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 18-22 % (p/p) de sotorasib, un diluyente en una cantidad del 68-84 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.7-3.3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.9-1.1 % (p/p).
- 15 70. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 76 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p).
71. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 68-70, que comprende sotorasib en una cantidad de 30 mg.
- 20 72. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 68-70, que comprende sotorasib en una cantidad de 120 mg.
73. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 26-38 % (p/p), un diluyente en una cantidad del
25 51-77 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.4-3.6 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 0.8-1.2 % (p/p).
74. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 29-35 % (p/p) de sotorasib, un diluyente en una cantidad del 58-70 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 2.7-3.3 % (p/p) y un
30 lubricante en una cantidad del 0.9-1.1 % (p/p).
75. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-9, 51-53, 57 y 58, que comprende sotorasib en una cantidad del 32 % (p/p), un diluyente en una cantidad del 64 % (p/p), un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p) y un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p).
- 35 76. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 73-75, que comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg.
77. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 73-75, que comprende sotorasib en una cantidad de 320 mg.

78. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-77, en donde la formulación es una forma de dosificación sólida.
79. La formulación de la realización 78, en donde la forma de dosificación sólida es para administración oral.
- 5 80. La formulación de la realización 78 o la realización 79, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido.
81. La formulación de la realización 80, en donde el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento.
82. La formulación de la realización 64, en donde la composición de recubrimiento
10 comprende alcohol polivinílico.
83. La formulación de la realización 82, en donde la composición de recubrimiento comprende además uno o más de dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y un agente colorante.
84. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-83, en donde al menos el
15 50 % del sotorasib de la formulación se libera en 30 minutos, medido mediante un ensayo de disolución utilizando un aparato 2 según la USP <711> con una velocidad de paletas de 75 rpm, a 37 °C en un medio de disolución de 900 ml de agua a pH 6.7 que comprende fosfato de sodio 50 mM y un tensioactivo para mantener las condiciones de hundimiento.
85. La formulación de la realización 84, en donde al menos el 80 % del sotorasib de la
20 formulación se libera en 30 minutos.
86. La formulación de la realización 84, en donde al menos el 85 % del sotorasib de la formulación se libera en 15 minutos.
87. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 84-86, en donde el tensioactivo es laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.2-0.6 % (p/v).
- 25 88. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en donde la formulación comprende sotorasib en una cantidad de 120 mg y el medio de disolución comprende laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.5 % (p/v).
89. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en donde la formulación comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg y el medio de disolución
30 comprende laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.3 % (p/v).
90. La formulación de una cualquiera de las realizaciones 84-87, en donde la formulación comprende sotorasib en una cantidad de 320 mg y el medio de disolución comprende laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.4 % (p/v).
91. Una formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-90 para usar como
35 medicamento.
92. Una formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-90 para usar en el tratamiento del cáncer.

93. Una formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-90 para usar en el tratamiento del cáncer, en donde una o más células del cáncer expresan una proteína mutante KRAS G12C.
- 5 94. La formulación para el uso de la realización 92 o la realización 93, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de intestino delgado, cáncer apendicular, cáncer colorrectal, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de endometrio, tipos mixtos de cáncer, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cervicouterino, cáncer de células reproductoras, cáncer de ovario, cáncer neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de vejiga, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de
- 10 cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, sarcoma de tejidos blandos, mesotelioma, cáncer de tiroides, leucemia o melanoma.
95. Uso de la formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-90 en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
96. Uso de la formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-90 en la preparación
- 15 de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde una o más células cancerosas expresan una proteína mutante KRAS G12C.
97. El uso de la realización 95 o 96, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de intestino delgado, cáncer apendicular, cáncer colorrectal, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de endometrio, tipos mixtos de cáncer, cáncer de
- 20 páncreas, cáncer hepatobiliar, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cervicouterino, cáncer de células reproductoras, cáncer de ovario, cáncer neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de vejiga, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, sarcoma de tejidos blandos, mesotelioma, cáncer de tiroides, leucemia o melanoma.
- 25 98. Un método para tratar el cáncer en un paciente, método que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de sotorasib proporcionada como la formulación de una cualquiera de las realizaciones 1-86, en donde la formulación proporciona la cantidad terapéuticamente eficaz en una o más unidades de dosificación.
99. El método de la realización 98, en donde una o más células del cáncer expresan una
- 30 proteína mutante KRAS G12C.
100. El método de la realización 98 o la realización 99, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 180 mg, 240 mg, 320 mg, 360 mg, 720 mg, 960 mg.
101. El método de la realización 98 o la realización 99, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 240 mg.
- 35 102. El método de la realización 101, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la realización 63 o la realización 72 en dos unidades de dosificación.

103. El método de la realización 101, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la realización 65 o la realización 76 en una unidad de dosificación.
- 5 104. El método de la realización 98 o la realización 99, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 960 mg.
105. El método de la realización 104, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la realización 63 o la realización 72 en ocho unidades de dosificación.
- 10 106. El método de la realización 104, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la realización 65 o la realización 76 en cuatro unidades de dosificación.
107. El método de la realización 104, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la realización 66 o la realización 77 en tres unidades de dosificación.
- 15 108. El método de una cualquiera de las realizaciones 98-107, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de intestino delgado, cáncer apendicular, cáncer colorrectal, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de endometrio, tipos mixtos de cáncer, cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, cáncer de pulmón microcítico, cáncer cervicouterino, cáncer de células reproductoras, cáncer de ovario, cáncer neuroendocrino gastrointestinal, cáncer de vejiga, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastroesofágico, sarcoma de tejidos blandos, mesotelioma, cáncer de tiroides, leucemia o melanoma.
- 20 109. El método de una cualquiera de las realizaciones 98-107, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer apendicular, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de origen primario desconocido, cáncer de la ampolla de Vater, cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado, cáncer nasosinusal, cáncer de vías biliares o melanoma.
- 25 110. El método de la realización 109, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.
- 30 111. El método de la realización 109, en donde el cáncer es cáncer colorrectal.
112. El método de la realización 109, en donde el cáncer es cáncer de páncreas.
113. El método de una cualquiera de las realizaciones 98-112, en donde el método comprende además dispersar la cantidad terapéuticamente eficaz proporcionada como una o más unidades de dosificación en agua mediante agitación antes de la administración al
- 35 paciente.
114. El método de la realización 113, en donde el agua no está carbonatada.
115. El método de la realización 113 o la realización 114, en donde el agua está a la temperatura ambiente.

116. El método de una cualquiera de las realizaciones 113-115, en donde el agua tiene un volumen de 120 ml.

117. El método de una cualquiera de las realizaciones 113-116, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se dispersa en agua inmediatamente antes o dentro de las 2 horas anteriores a la administración al paciente.

118. El método de una cualquiera de las realizaciones 113-117, en donde el paciente tiene dificultad para tragar sólidos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se seleccionó la granulación en seco mediante compactación con rodillo como proceso de fabricación, para garantizar un rendimiento adecuado del proceso y de la formulación, incluyendo el flujo, la uniformidad de la dosis y la compresibilidad. En resumen, los excipientes, incluyendo la celulosa microcristalina (MCC), la lactosa y la croscarmelosa de sodio, junto con el sotorasib, se pesaron y se suspendieron en una mezcladora para su premezcla. La premezcla se hizo pasar por un tamiz metálico adecuado y posteriormente se mezcló en una mezcladora de volteo adecuada. A continuación, se dispensó una cantidad adecuada de estearato de magnesio tamizado a la premezcla y se mezcló concienzudamente en la mezcladora con una duración y una velocidad controladas. A continuación, la mezcla lubricada se comprimió directamente en una prensa de comprimidos, se sometió a doble compresión o se compactó en cintas utilizando una fuerza de rodillo y una separación del rodillo, como se muestra en la siguiente Tabla. Las cintas y los lingotes se molieron en gránulos utilizando un compactador de rodillos con un molino oscilante equipado con un tamiz de 1.0 mm. A continuación, los gránulos obtenidos se lubricaron añadiendo estearato de magnesio tamizado a la mezcladora y mezclando concienzudamente con una duración y una velocidad controladas. La mezcla final se comprimió en forma de comprimidos en una prensa de comprimidos. El aspecto, el peso, el espesor y la dureza de los comprimidos se controlaron a intervalos predefinidos durante el funcionamiento de la unidad de compresión. Los comprimidos finales se recubrieron, donde se indica en las tablas siguientes, utilizando un equipo de recubrimiento adecuado.

Las formulaciones 1-13 (proporcionadas a continuación en las tablas 1-13) se prepararon de acuerdo con la metodología proporcionada anteriormente.

Tabla 1. Formulación n.º 1 (1 % (p/p), 1 mg de sotorasib)

Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
Intragranular			
Sotorasib	1.00	1.00	Activo
Celulosa microcristalina, PH102	71.25	71.25	Diluyente

5	Lactosa monohidratada, en polvo 313	23.75	23.75	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	3.00	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	0.50	Lubricante
	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	0.50	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	100.00	

Tabla 2. Formulación n.º 2 (37.5 % (p/p), 240 mg de sotorasib)

10	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
15	Sotorasib	37.50	240.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	44.00	281.60	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	14.50	92.80	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	19.20	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.20	Lubricante
20	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.20	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	640.00	

Tabla 3. Formulación n.º 3 (50 % (p/p), 360 mg de sotorasib)

25	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
30	Sotorasib	50.00	360.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	34.50	248.40	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	11.50	82.80	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	21.60	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.60	Lubricante
35	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.60	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	720.00	

Tabla 4. Formulación n.º 4 (30 % (p/p), 180 mg de sotorasib)

	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
5	Sotorasib	30.00	180.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	342.00	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	9.00	54.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	18.00	Disgregante
10	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
15	Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	

Tabla 5. Formulación n.º 5 (40 % (p/p), 360 mg de sotorasib)

	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
20	Sotorasib	40.00	360.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	56.00	504.00	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	0.00	0.00	Diluyente
25	Croscarmelosa sódica	3.00	27.00	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	4.50	Lubricante
	Extragranular			
30	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	4.50	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	900.00	

Tabla 6. Formulación n.º 6 (20 % (p/p), 30 mg de sotorasib)

	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
35	Sotorasib	20.00	30.00	Activo

5	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	85.50	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	19.00	28.50	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	4.50	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	0.75	Lubricante
Extragranular				
10	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	0.75	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	150.00	

Tabla 7. Formulación n.º 7 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib)

15	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
20	Sotorasib	20.00	120.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	342.00	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	19.00	114.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	18.00	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
25	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	

Tabla 8. Formulación n.º 8 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib)

30	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
35	Sotorasib	20.00	120.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	342.00	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	19.00	114.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	18.00	Disgregante

5	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	
	Película de recubrimiento			
10	Opadry® II Amarillo 85F120132	3.00	18.00	Material de recubrimiento
	Agua purificada	–	–	Disolvente de recubrimiento
	Total	103.00	618.00	

Tabla 9a. Formulación n.º 9a (32 % (p/p), 240 mg de sotorasib)

15	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
	Sotorasib	32.00	240.0	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	427.5	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	7.00	52.50	Diluyente
20	Croscarmelosa sódica	3.00	22.50	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.750	Lubricante
	Extragranular			
25	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.750	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.0	750.0	
	Película de recubrimiento			
30	Opadry® II Amarillo 85F120132	3.00	22.50	Material de recubrimiento
	Agua purificada	–	–	Disolvente de recubrimiento
	Total	103.00	772.5	

Tabla 9b. Formulación n.º 9b (32 % (p/p), 240 mg de sotorasib)

35	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
	Sotorasib	32.00	240.0	Activo

5	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	427.5	Diluyente
	Lactosa monohidratada, en polvo 313	7.00	52.50	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	22.50	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.750	Lubricante
10	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.750	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.0	750.0	
15	Película de recubrimiento			
	Opadry® II Amarillo 85F120222-CN	3.00	22.50	Material de recubrimiento
	Agua purificada	–	–	Disolvente de recubrimiento
	Total	103.00	772.5	

Tabla 10a. Formulación n.º 10a (32 % (p/p), 320 mg de sotorasib, Grupo (a))

20	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
	Intragranular			
	Sotorasib	32.00	320.0	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	570.0	Diluyente
25	Lactosa monohidratada, en polvo 313	7.00	70.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	30.00	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.500	5.000	Lubricante
	Extragranular			
30	Estearato de magnesio, no bovino	0.500	5.00	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	1000	
	Película de recubrimiento			

5	Opadry® II Beis 85F170037	3.00	30.00	Material de recubrimiento
	Agua purificada	–	–	Disolvente de recubrimiento
	Total	103.00	1030	

Tabla 10b. Formulación n.º 10b (32 % (p/p), 320 mg de sotorasib, Grupo (b))

	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
10	Intragranular			
	Sotorasib	32.00	320.0	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	570.0	Diluyente
15	Lactosa monohidratada, en polvo 313	7.00	70.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	30.00	Disgregante
	Estearato de magnesio, no bovino	0.500	5.000	Lubricante
20	Extragranular			
	Estearato de magnesio, no bovino	0.500	5.00	Lubricante
	Total del núcleo del comprimido	100.00	1000	
25	Película de recubrimiento			
	Opadry® II Beis 85F170037	3.00	30.00	Material de recubrimiento
	Agua purificada	–	–	Disolvente de recubrimiento
30	Total	103.00	1030	

Tabla 11. Formulación n.º 11 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib)

	Componente	Porcentaje (%) p/p)	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
35	Intragranular			
	Sotorasib	20.00	120.00	Activo
	Celulosa microcristalina, PH102	57.00	342.00	Diluyente
	Fosfato cálcico dibásico (DCP)	19.00	114.00	Diluyente
	Croscarmelosa sódica	3.00	18.00	Disgregante

Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Extragranular			
Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	

5 Tabla 12. Formulación n.º 12 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib)

Componente	Porcentaje (%) p/p	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
Intragranular			
Sotorasib	20.00	120.00	Activo
Celulosa microcristalina, PH102	57.00	342.00	Diluyente
Manitol	19.00	114.00	Diluyente
Croscarmelosa sódica	3.00	18.00	Disgregante
Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Extragranular			
Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	

10

15

20

Tabla 13. Formulación n.º 13 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib)

Componente	Porcentaje (%) p/p	Cantidad teórica (mg/unidad)	Función
Intragranular			
Sotorasib	20.00	120.00	Activo
Almidón	57.00	342.00	Diluyente
Lactosa monohidratada	19.00	114.00	Diluyente
Carboximetilalmidón sódico (SSG)	3.00	18.00	Disgregante
Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Extragranular			
Estearato de magnesio, no bovino	0.50	3.00	Lubricante
Total del núcleo del comprimido	100.00	600.00	

25

30

EJEMPLO 2 - ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

35

Los comprimidos de sotorasib de 120 mg (formulaciones n.º 7 y n.º 8), sotorasib de 240 mg (formulación n.º 9b), sotorasib de 320 mg (formulación n.º 10b) y sotorasib de 30 mg (formulación n.º 6) se envasaron en frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 75 cm³ (con gel de sílice como desecante) o de 215 cm³ (sin desecante), termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños. Los frascos con los

comprimidos se colocaron en estabilidad a -20 °C, 5 °C, en la condición de almacenamiento a largo plazo de 30 °C/65 % h.r. (humedad relativa) y en la condición de envejecimiento acelerado de 40 °C/75 % h.r. Las muestras se evaluaron para determinar el contenido de agua, el contenido (% del contenido declarado), las impurezas totales y la disolución. El contenido de agua se determinó mediante titulación volumétrica de Karl Fischer en un recipiente de titulación lleno de metanol, donde los comprimidos pesados exactamente se homogeneizaron *in situ* con un homogeneizador y se titularon con un reactivo de titulación de KF estandarizado. El contenido (% del contenido declarado) se determinó mediante un método de HPLC de fase inversa con detección UV. El analito primario se separó de las impurezas relacionadas y de los posibles degradantes mediante elución en gradiente y se cuantificó frente a un patrón de referencia externo de pureza conocida. La suma de las impurezas orgánicas, cuyos niveles se determinaron utilizando el mismo método que la determinación del contenido, se indican como las impurezas totales. Véanse las tablas 14-28 para consultar los resultados de los estudios de estabilidad.

Tabla 14. Datos de estabilidad (formulación n.º 8: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib) a 5°C. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

		Tiempo (meses)		
	Criterios de aceptación	Inicial	3	6
5	Descripción	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido
10		"AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	"AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	"AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
15				
20				
20	Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.8	99.5
	Impurezas totales	≤ 4.0	0.47	0.45
25	Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.6	3.3
	Disolución (%disuelto) ^a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
30	15 min	Informe	99, 94, 101	94, 93, 95
	30 min		101, 99, 102	97, 95, 99
	45 min		101, 101, 102	98, 96, 99
	60 min		101, 101, 102	98, 96, 99

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 15. Datos de estabilidad (formulación n.º 8: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib) a 30 °C/65% h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

		Tiempo (meses)		
	Criterios de aceptación	Inicial	3	6
5	Descripción	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
10				
15				
20	Contenido (%contenido declarado)	99.8	98.9	99.6
	Impurezas totales	0.47	0.45	0.46
25	Contenido de agua (p/p%)	3.6	3.2	3.4
	Disolución (%disuelto) ^a	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
30	15 min	99, 94, 101	97, 93, 101	95, 92, 97
	30 min	101, 99, 102	99, 96, 101	97, 95, 100
	45 min	101, 101, 102	99, 96, 101	97, 96, 100
	60 min	101, 101, 102	99, 97, 102	97, 96, 100

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 16. Datos de estabilidad (formulación n.º 8: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib) a 40 °C/75% h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

	Ensayo		Tiempo (meses)			
		Criterios de aceptación	Inicial	1	3	6
5	Descripción	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, oblongo, con la impresión en relieve hundido "AMGN" en una cara y "120" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
10						
15						
20						
	Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.8	99.5	99.4	97.6
25	Impurezas totales	≤ 4.0	0.47	0.45	0.45	0.50
	Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.6	3.3	3.3	3.7
30	Disolución (%disuelto) ^a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	Informe	99, 94, 101	96, 94, 97	96, 93, 100	93, 91, 95
	30 min		101, 99, 102	99, 97, 100	98, 96, 101	97, 96, 97
	45 min		101, 101, 102	100, 97, 101	99, 96, 101	97, 97, 98
35	60 min		101, 101, 102	100, 98, 101	99, 97, 101	97, 97, 98

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 17. Datos de estabilidad (formulación n.º 9b: 32 % (p/p), 240 mg de sotorasib) a -20 °C. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 20 unidades de 75 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

5

10

15

20

25

30

35

Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)	
		Inicial	1
Descripción	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.4	99.7
Impurezas totales	≤ 4.0	<0.05	<0.05
Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.3	3.2
Disolución (%disuelto) ^a	Informe	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
15 min		97, 95, 99	97, 95, 99
30 min		100, 99, 101	100, 98, 101
45 min		101, 100, 102	101, 99, 102
60 min		101, 100, 102	101, 100, 102

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 18. Datos de estabilidad (formulación n.º 9b: 32 % (p/p), 240 mg de sotorasib) a 30 °C/65 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de

polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

5	Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)		
			Inicial	2	6
10	Descripción	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
15					
20					
25	Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.4	99.5	99.1
	Impurezas totales	≤ 4.0	<0.05	<0.05	<0.05
30	Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.3	3.4	3.3
	Disolución (%disuelto) ^a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	Informe	97, 95, 99	93, 92, 94	94, 91, 97
	30 min		100, 99, 101	96, 95, 97	99, 97, 102
35	45 min		101, 100, 102	98, 96, 99	100, 98, 102
	60 min		101, 100, 102	98, 96, 99	100, 98, 102

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 19. Datos de estabilidad (formulación n.º 9b: 32 % (p/p), 240 mg de sotorasib) a 40 °C/75 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)			
		Inicial	1	3	6
Descripción	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes	Comprimido de color amarillo, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "240" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes
Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.4	100.0	99.9	99.3
Impurezas totales	≤ 4.0	>0.05	>0.05	0.09	0.09
Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.3	3.3	3.6	3.3
Disolución (%disuelto) ^a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
15 min	Informe	97, 95, 99	94, 92, 96	95, 92, 96	95, 94, 96
30 min		100, 99, 101	99, 97, 101	99, 98, 100	100, 100, 101

45 min		101, 100, 102	100, 99, 101	100, 99, 101	101, 101, 102
60 min		101, 100, 102	100, 99, 102	101, 99, 102	101, 99, 102

5 ^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

10 Tabla 20. Datos de estabilidad (formulación n.º 10b: 32 % (p/p), 320 mg de sotorasib) a 5°C. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 90 unidades de 215 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)		
		Inicial	3	6
15	Descripción	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.
20				
25				
30	Contenido (%contenido declarado)	99.3	99.7	100.3
	Impurezas totales	<0.05	0.05	0.11
35	Contenido de agua (p/p%)	2.9	3.0	2.9
	Disolución (%disuelto) ^a	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	Informe	96, 95, 98	101, 98, 107
				96, 94, 98

30 min		99, 98, 101	102, 101, 103	99, 97, 101
45 min		100, 99, 102	102, 101, 105	99, 97, 102
60 min		100, 99, 102	103, 101, 104	100, 97, 102

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

5

Tabla 21. Datos de estabilidad (formulación n.º 10b: 32 % (p/p), 320 mg de sotorasib) a 30 °C/65% h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 90 unidades de 215 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

10

	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)		
		Inicial	3	6
Descripción	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.
Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.3	99.5	100.2
Impurezas totales	≤ 2.0	<0.05	0.06	0.06
Contenido de agua (p/p%)	≤8.0	2.9	3.0	2.9

15

20

25

30

35

Disolución (%disuelto) a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
15 min	Informe	96, 95, 98	99, 97, 102	95, 93, 96
30 min		99, 98, 101	102, 100, 104	98, 96, 98
45 min		100, 99, 102	102, 101, 104	98, 97, 99
60 min		100, 99, 102	102, 101, 104	99, 97, 100

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Tabla 22. Datos de estabilidad (formulación n.º 10b: 32 % (p/p), 320 mg de sotorasib) a 40 °C/75% h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 90 unidades de 215 cm³ termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)			
		Inicial	1	3	6
Descripción	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.	Comprimido de color beis, ovalado, con la impresión en relieve hundido "AMG" en una cara y "320" en la cara opuesta. No hay defectos físicos evidentes.
Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	99.4	98.5	100.9	99.7

	Impurezas totales	≤ 2.0	<0.05	<0.05	0.05	<0.05
	Contenido de agua (p/p%)	≤ 8.0	2.9	2.9	3.0	3.0
5	Disolución (%disuelto) ^a		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	Informe	96, 95, 98	98, 96, 100	98, 96, 100	94, 92, 96
	30 min		99, 98, 101	100, 98, 104	101, 101, 103	97, 96, 99
10	45 min		100, 99, 102	103, 101, 105	102, 101, 103	98, 96, 99
	60 min		100, 99, 102	100, 99, 101	102, 101, 103	98, 97, 100

^aPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

15 Tabla 23. Datos de estabilidad (formulación n.º 7: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib, sin recubrimiento) a 5 °C. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

			Tiempo (meses)			
20	Ensayo	Criterios de aceptación	Inicial	1	3	6
25	Descripción	Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino sin defectos físicos evidentes	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple ^a
30	Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	102.1	102.7	99.9	99.7
	Impurezas totales	≤ 4.0	1.5	1.4	1.4	1.4
35	Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.8	4.4	4.1	4.3
	Disolución (%disuelto) ^b	Informe	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.

5

15 min		97, 91, 100	98, 96, 102	95, 84, 97	99, 96, 100
30 min		98, 93, 101	99, 97, 103	98, 95, 100	100, 97, 101
45 min		98, 93, 101	98, 96, 102	98, 96, 100	100, 97, 101
60 min		98, 93, 100	98, 96, 103	98, 96, 100	100, 98, 101

10

^aAnalizado a los 10 meses; ^bPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

15

Tabla 24. Datos de estabilidad (formulación n.º 7: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib, sin recubrimiento) a 30 °C/65 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

20

25

30

35

Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)			
		Inicial	1	3	6
Descripción	Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino sin defectos físicos evidentes	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple ^a
Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	102.1	99.9	98.7	100.2
Impurezas totales	≤ 4.0	1.5	1.5	1.4	1.5
Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.8	4.5	4.1	4.4
Disolución (%disuelto) ^b		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
15 min	Informe	97, 91, 100	99, 97, 103	95, 93, 97	98, 97, 99
30 min		98, 93, 101	100, 98, 103	97, 96, 99	99, 98, 100
45 min		98, 93, 101	100, 98, 103	98, 96, 99	99, 98, 100
60 min		98, 93, 100	99, 98, 103	97, 96, 100	99, 98, 100

^aAnalizado a los 10 meses; ^bPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

5 Tabla 25. Datos de estabilidad (formulación n.º 7: 20 % (p/p), 120 mg de sotorasib, sin recubrimiento) a 40 °C/75 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 30 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

Ensayo	Criterios de aceptación	Tiempo (meses)			
		Inicial	1	3	6
10 Descripción	Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino sin defectos físicos evidentes	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple ^a
15 Contenido (%contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	102.1	99.1	99.5	99.8
Impurezas totales	≤ 4.0	1.5	1.4	1.4	1.5
20 Contenido de agua (p/p%)	Informe	3.8	4.3	4.0	4.5
Disolución (%disuelto) ^b		Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
25 15 min	Informe	97, 91, 100	100, 98, 101	96, 92, 97	98, 95, 99
30 min		98, 93, 101	100, 98, 101	97, 95, 99	99, 97, 100
45 min		98, 93, 101	100, 99, 101	98, 93, 99	99, 97, 101
30 60 min		98, 93, 100	100, 98, 101	97, 94, 98	99, 97, 101

^aAnalizado a los 10 meses; ^bPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

35 Tabla 26. Datos de estabilidad (formulación n.º 6: 20 % (p/p), 30 mg de sotorasib) a 5 °C. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 15 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

Formulación	Tiempo (meses)
-------------	----------------

	Criterios de aceptación	Inicial	1	3	6
5	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple ^a
10	Contenido (% del contenido declarado)	100.3	98.5	98.1	97.6
	Impurezas totales	1.4	1.5	1.4	1.5
15	Contenido de agua (% p/p)	3.5	2.6	4.8	4.0
	Disolución (% disuelto) ^b	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	98, 96, 100	98, 96, 99	95, 91, 100	93, 92, 95
	30 min	99, 96, 100	98, 96, 99	97, 92, 101	95, 93, 97
20	45 min	99, 97, 101	99, 96, 102	97, 92, 101	96, 93, 98
	60 min	99, 97, 100	99, 96, 100	97, 93, 101	96, 93, 97

^aAnalizado a los 10 meses; ^bPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

25 Tabla 27. Datos de estabilidad (formulación n.º 6: 20 % (p/p), 30 mg de sotorasib) a 30 °C/65 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 15 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

30

35

Formulación		Tiempo (meses)			
	Criterios de aceptación	Inicial	1	3	6
5	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino sin defectos físicos evidentes				
10	Contenido (% del contenido declarado)	100.3	97.9	97.7	98.5
	de 90.0 a 110.0				
15	Impurezas totales	1.4	1.4	1.4	1.4
	≤ 4.0				
	Contenido de agua (% p/p)	3.5	2.5	4.4	4.5
	Informe				
20	Disolución (% disuelto)	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min	98, 96, 100	96, 93, 99	96, 94, 100	94, 88, 97
	30 min	99, 96, 100	97, 95, 99	98, 96, 102	97, 95, 98
	45 min	99, 97, 101	97, 94, 100	98, 96, 103	97, 96, 99
	60 min	99, 97, 100	97, 94, 100	98, 96, 103	97, 96, 99
25					

Tabla 28. Datos de estabilidad (formulación n.º 6: 20 % (p/p), 30 mg de sotorasib) a 40 °C/75 % h.r. Los comprimidos se envasaron en los frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) de 15 unidades de 75 cm³ con gel de sílice como desecante, termosellados por inducción y con un cierre de polipropileno a prueba de niños, y se colocaron en estabilidad en las condiciones especificadas a continuación.

Formulación		Tiempo (meses)			
	Criterios de aceptación	Inicial	1	3	6
35	Descripción	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple ^a
	Comprimidos redondos de color blanco a blanquecino sin defectos físicos evidentes				

5	Contenido (% del contenido declarado)	de 90.0 a 110.0	100.3	98.2	98.8	98.6
	Impurezas totales	≤ 4.0	1.4	1.4	1.4	1.4
	Contenido de agua (% p/p)	Informe	3.5	2.6	4.2	4.1
10	Disolución (% disuelto) ^b	Informe	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.	Media, Mín., Máx.
	15 min		98, 96, 100	98, 97, 102	96, 94, 99	94, 91, 95
	30 min		99, 96, 100	99, 97, 102	99, 96, 102	96, 93, 98
	45 min		99, 97, 101	99, 97, 102	98, 96, 100	96, 93, 97
	60 min		99, 97, 100	99, 97, 102	98, 96, 100	96, 94, 98

15 ^aAnalizado a los 10 meses; ^bPara consultar las condiciones experimentales, véase el ejemplo 3.

Los datos de estabilidad indicaron que todos los resultados de los ensayos cumplen los criterios de aceptación: Se observaron unos resultados de estabilidad comparables entre la formulación n.º 7 y la formulación n.º 8. Para la formulación n.º 6, los datos de estabilidad indicaron que todos los resultados de los ensayos cumplieron los criterios de aceptación, sin que se observaran tendencias significativas en las condiciones de almacenamiento de 5 °C y 25 °C/60 % h.r. durante 12 meses, y 40 °C/75 % h.r. durante 6 meses. Asimismo, los datos de estabilidad de las formulaciones n.º 7 y n.º 8 cumplieron los criterios de aceptación, sin que se observaran tendencias significativas en las condiciones de almacenamiento después de 3 meses en las condiciones de almacenamiento de 5 °C, 30 °C/65 % h.r. y 40 °C/75 % h.r.

Para los comprimidos de la formulación n.º 8, se realizó un estudio exhaustivo del programa de evaluación de la estabilidad en condiciones de envejecimiento acelerado (ASAP); el nivel de degradación fue mayor al aumentar la temperatura y la humedad, pero estuvo dentro del límite de la especificación en la condición más extrema, 60 °C/75 % h.r. (4 semanas). Los resultados del estudio ASAP mostraron que la formulación n.º 8 es estable con respecto a la temperatura y ligeramente sensible a la humedad. Además, en el punto temporal de 4 semanas, se realizó una RMNes (resonancia magnética nuclear en estado sólido) de los comprimidos de la formulación n.º 8 almacenados en las condiciones de 60 °C/75 % h.r., y los resultados confirmaron que no hubo cambios en la forma.

También se llevó a cabo un estudio ASAP para la formulación n.º 1 (1 % (p/p), 1 mg de sotorasib), la formulación n.º 6 (20 % (p/p), 30 mg de sotorasib), la formulación n.º 7 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib), la formulación n.º 8 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib), la

formulación n.º 4 (30 % (p/p), 180 sotorasib) y la formulación n.º 5 (40 % (p/p), 360 mg de sotorasib). Los resultados se muestran a continuación en las tablas 29-33.

Tabla 29. Datos de estabilidad (formulación n.º 1: 1 % (p/p), 1 mg de sotorasib). Los comprimidos se almacenaron en viales de vidrio abiertos y se expusieron a las condiciones de temperatura y humedad que se especifican a continuación, con un punto final del estudio de 4 semanas.

Punto temporal	t = 0		t = una semana		t = dos semanas		t = cuatro semanas	
Condiciones de almacenamiento	Pureza, % de área	Ensayo (% p/p)	Pureza, % de área	Ensayo (% p/p)	Pureza, % de área	Ensayo (% p/p)	Pureza, % de área	Ensayo (% p/p)
50 °C/75 % h.r.	99.3	99.1	99.2	98.7	98.5	100.2	98.94	95.7
60 °C/33 % h.r.			99.3	101.1	98.8	99.5	98.68	97.3
60 °C/75 % h.r.			99.1	100.2	98.7	99.9	98.23	96.9
70 °C/33 % h.r.			99.2	98.3	98.9	97.4	98.55	96.3
70 °C/75 % h.r.			98.7	95.8	98.0	93.8	97.23	96.4

Tabla 30. Datos de estabilidad del ASAP (formulación n.º 6: 20 % (p/p), 30 mg de sotorasib). Los comprimidos se almacenaron en viales de vidrio abiertos y se expusieron a las condiciones de temperatura y humedad que se especifican a continuación, con un punto final del estudio de 4 semanas.

Condición	Pureza, % de área
No extrema	98.6
50 °C/11 % h.r.	98.6
50 °C/33 % h.r.	98.6
50 °C/75 % h.r.	98.5
60 °C/33 % h.r.	98.6
60 °C/75 % h.r.	98.3

Tabla 31. Datos de estabilidad del ASAP para las formulaciones n.º 7 y n.º 8 (20 % (p/p), 120 mg de sotorasib). Los comprimidos se almacenaron en viales de vidrio abiertos y se expusieron a las condiciones de temperatura y humedad que se especifican a continuación, con un punto final del estudio de 4 semanas.

Condición	Pureza, % de área
Comprimidos no recubiertos de 120 mg (formulación n.º 7)	
No extrema	98.5
60 °C/33 % h.r.	98.5
60 °C/75 % h.r.	98.3

Comprimidos recubiertos de 120 mg (formulación n.º 8)	
No extrema	99.7
40 °C/75 % h.r.	99.5
50 °C/33 % h.r.	99.6
50 °C/75 % h.r.	99.5
60 °C/33 % h.r.	99.5
60 °C/75 % h.r.	99.4

Tabla 32. Datos de estabilidad del ASAP para la formulación n.º 4 (30 % (p/p), 180 mg de sotorasib). Los comprimidos se almacenaron en viales de vidrio abiertos y se expusieron a las condiciones de temperatura y humedad que se especifican a continuación, con un punto final del estudio de 4 semanas.

Condición	Punto temporal	Contenido (% del contenido declarado)	Degradantes totales (% p/p)
Control n.º 1	T = 0	98.3	< 0.05 (0.008)
Control n.º 2	T = 0	96.8	< 0.05 (0.006)
Control n.º 3	T = 0	97.9	< 0.05 (0.008)
80 °C/75 % h.r.	7 días	98.0	0.19
	14 días	95.9	0.27
80 °C/33 % h.r.	7 días	95.3	< 0.05 (0.03)
	14 días	95.8	0.07
70 °C/75 % h.r.	14 días	97.2	0.21
	21 días	96.2	0.28
70 °C/33 % h.r.	14 días	94.4	0.06
	28 días	97.9	0.11
60 °C/75 % h.r.	14 días	98.0	0.16
	28 días	96.5	0.24
50 °C/75 % h.r.	14 días	97.6	0.06
	21 días	96.7	0.07
	28 días	97.6	0.08

Tabla 33. Datos de estabilidad del ASAP para la formulación n.º 5 (40 % (p/p), 360 mg de sotorasib). Los comprimidos se almacenaron en viales de vidrio abiertos y se expusieron a las condiciones de temperatura y humedad que se especifican a continuación, con un punto final del estudio de 4 semanas.

	Condición	Punto temporal	Contenido (% del contenido declarado)	Degradantes totales (% p/p)
5	Control n.º 1	T = 0	98.9	< 0.05 (0.009)
	Control n.º 2	T = 0	98.4	< 0.05 (0.008)
	Control n.º 3	T = 0	98.0	< 0.05 (0.008)
	80 °C/75 % h.r.	7 días	98.4	0.19
		14 días	98.7	0.28
10	80 °C/33 % h.r.	7 días	97.7	< 0.05 (0.03)
		14 días	97.3	0.07
	70 °C/75 % h.r.	14 días	97.9	0.19
		21 días	97.2	0.26
15	70 °C/33 % h.r.	14 días	97.9	0.05
		28 días	98.0	0.10
	60 °C/75 % h.r.	14 días	97.6	0.13
		28 días	98.8	0.22
	50 °C/75 % h.r.	14 días	101.4	0.05

Además, se utilizó el programa informático ASAPprime® para predecir el período de validez de las configuraciones de acondicionamiento comerciales previstas utilizando la condición de la Zona IVb (es decir, 30 °C/75 % h.r.). Este estudio respalda un período de validez mínimo en frascos y blísteres UX2000 de 2 años con un 99 % de probabilidad, y de más de 3 años con un 95 % de probabilidad, como se muestra en la tabla 34. Además, se realizó una comparación entre los blísteres de PVC y los de Aclar® UX2000 (es decir, un blíster protector frente a la humedad). El blíster de PVC no cumplía el requisito de período de validez mínimo. Por último, los frascos de 120 unidades de 120 cm³ se colocarán en estabilidad primaria.

Tabla 34. Predicciones del período de validez de ASAPprime® para los frascos de 120 unidades de 120 cm³ y los blísteres en unas condiciones de almacenamiento de 30 °C/75 % h.r.

	Tipo de envase	Blíster	Blíster	Frasco
	Material	PVC	Aclar® UX2000	HDPE termosellado por inducción
35	Volumen	N/D	N/D	120 cm ³
	Número de unidades	1	1	120
	Años previstos del período de validez	1.25	2.00	2.50

	(99 % de probabilidad) ^a			
5	Años previstos del período de validez (95 % de probabilidad) ^a	2.42	3.50	4.50

^a En las predicciones se utilizó un límite de especificación <1.0 para una impureza conocida

EJEMPLO 3 - ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN

Además de los datos de liberación y estabilidad, se realizó una comparación de los perfiles de disolución en múltiples medios. Véase el capítulo general Disolución <711>, ID del documento: 1_GUID-AC788D41-90A2-4F36-A6E7-769954A9ED09_1_es-US, fecha oficial 1 de mayo de 2016, disponible en online.uspnf.com (última consulta: 26 de abril de 2021). El medio de disolución incluye fosfato de sodio 50 mM, pH 6.8, la cantidad apropiada de tensioactivo a 37 °C y 900 ml para lograr las condiciones de hundimiento. El tensioactivo utilizado en este ejemplo fue laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.2-1 % (p/v) para comprimidos de entre 1 mg y 360 mg (tabla 35). El método de disolución utiliza un aparato USP<711> con una velocidad de paletas de 75 rpm. Véanse las figuras 1-11.

Tabla 35. Niveles de laurilsulfato de sodio (SDS) utilizados en los medios de disolución

Formulación n.º	Carga de fármaco (% p/p, mg)	Nivel de SDS (% p/v)
1	1%, 1 mg	1.00%
2	37.5%, 240 mg	0.50%
3	50%, 360 mg	0.50%
4	30%, 180 mg	0.30%
5	40%, 360 mg	0.60%
6	20%, 30 mg	0.50%
7	20 %, 120 mg (sin recubrimiento)	0.50%
8	20 %, 120 mg (recubierto)	0.20%
9a	32%, 240 mg	0.40%
9b	32%, 240 mg	0.30%
10a	32%, 320 mg	0.55%
10b	32%, 320 mg	0.40%
11, 12, 13	20 %, 120 mg	0.20%

EJEMPLO 4 - ESTUDIOS DE DISPERSIÓN EN AGUA

Se evaluó la farmacocinética de sotorasib administrado en forma de 8 comprimidos de 120 mg (formulación n.º 8) y en forma de comprimidos predispersados en agua.

5 Cada sujeto recibió una administración de sotorasib en forma de 8 comprimidos de 120 mg (tratamiento A) y una administración de sotorasib en forma de 8 comprimidos de 120 mg dispersados en 240 ml de volumen total (volumen de la dosis + enjuagues del recipiente de la dosis) o de agua (tratamiento B) en el periodo 1 o en el periodo 2, de acuerdo con su grupo asignado. Las dosis se administraron por vía oral los días 1 y 4 durante las
10 mañanas después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas.

En el estudio participó un total de 13 sujetos (7 sujetos que recibieron el tratamiento en las secuencias del tratamiento A seguido del tratamiento B; y 6 sujetos que recibieron el tratamiento en las secuencias del tratamiento B seguido del tratamiento A). Los datos de todos los sujetos se incluyeron en los análisis farmacocinéticos (PK) y de seguridad.

15 Se tomaron muestras sanguíneas para el análisis de las concentraciones plasmáticas de sotorasib y los metabolitos de sotorasib. Las concentraciones PK plasmáticas determinadas para sotorasib y el metabolito M24 de sotorasib fueron como sigue:

- concentración plasmática máxima observada ($C_{\text{máx}}$),
- 20 -área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) desde el momento 0 hasta el momento de la última concentración cuantificable ($AUC_{\text{últ}}$),
- AUC desde el momento 0 extrapolado al infinito (AUC_{inf}),
- tiempo de la $C_{\text{máx}}$ ($t_{\text{máx}}$),
- semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$),
- 25 -aclaramiento plasmático total aparente (CL/F ; únicamente sotorasib),
- volumen de distribución aparente durante la fase terminal (V_z/F ; únicamente sotorasib),
- porcentaje del AUC_{inf} que se debe a la extrapolación desde el último momento de concentración medible hasta el infinito (% AUC_{extrap}),
- 30 -constante de velocidad de eliminación (λ_z),
- coeficiente de correlación de la fase de eliminación terminal (R^2),
- diferencia entre el inicio y el final del ajuste exponencial dividida por $T_{1/2}$ (relación de periodo),
- número de puntos de datos incluidos en la determinación de λ_z (número de puntos),
- 35 -límite inferior de la fase terminal (inicio del ajuste exponencial), y
- límite superior de la fase terminal (fin del ajuste exponencial).

Métodos estadísticos: se llevó a cabo un análisis estadístico para comparar la PK de sotorasib tras un comprimido dispersado en agua (tratamiento B) frente a la de un comprimido oral de sotorasib (tratamiento A). Se estimaron los parámetros PK, incluyendo

el $AUC_{\text{últ}}$, el AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$, y se compararon entre el tratamiento A y el tratamiento B. Los parámetros PK transformados en logaritmos naturales se analizaron mediante un modelo mixto. El modelo incluía el tratamiento, el periodo y la secuencia como efecto fijo y el sujeto anidado dentro de una secuencia como un efecto aleatorio. Para cada parámetro PK por separado, ($AUC_{\text{últ}}$, AUC_{inf} y $C_{\text{máx}}$), se calculó la media minimocuadrática (MMC) para cada tratamiento, la diferencia en las MMC entre el tratamiento A y el tratamiento B, y el correspondiente intervalo de confianza (IC) al 90 %; después, estos valores se retrotransformaron para obtener la media minimocuadrática geométrica (GLSM), la relación de la GLSM y el correspondiente IC al 90 %. Además, se calculó la estimación conjunta (en todos los tratamientos) del coeficiente de variación intra-sujeto, y se elaboraron gráficos residuales para evaluar la adecuación del modelo o modelos ajustados.

Resultados:

Tras la administración de sotorasib en forma de comprimidos dispersados en agua (tratamiento B), la mediana del $t_{\text{máx}}$ de sotorasib (1 hora) era indicativa de una rápida absorción, y era la misma que la observada tras la administración de sotorasib en forma de comprimidos (tratamiento A). Otros parámetros PK de sotorasib, incluyendo las AUC, la $C_{\text{máx}}$ y el $t_{1/2}$, también fueron similares en los dos tratamientos. La mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) y la semivida media ($t_{1/2}$) de sotorasib fueron similares cuando el sotorasib se administró en forma de comprimidos orales para tragar y en forma de comprimidos orales ingeridos para ser ingeridos y en forma de comprimidos dispersados en 240 ml de agua. La media geométrica del AUC_{inf} de sotorasib (área bajo la curva desde el momento cero hasta el infinito) fue de 25300 h*ng/ml para el sotorasib administrado en forma de comprimidos, y de 26400 h*ng/ml para el sotorasib administrado en forma de dispersión acuosa. La media geométrica de la $C_{\text{máx}}$ de sotorasib (concentración plasmática máxima) fue de 5440 ng/ml y 5860 ng/ml, respectivamente.

Las relaciones (dispersión en agua/comprimido) de la GLSM (IC al 90 %) para el $AUC_{\text{últ}}$, el AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ de sotorasib fueron 1.055 (0.950, 1.171), 1.049 (0.947, 1.162) y 1.080 (0.939, 1.243), respectivamente, cuando se administró el sotorasib en forma de comprimidos predispersados en agua (tratamiento B) y en forma de comprimidos (tratamiento A). Los IC al 90 % para el $AUC_{\text{últ}}$, el AUC_{inf} y la $C_{\text{máx}}$ estaban dentro del intervalo del 80 % al 125 % y abarcaban la unidad. Los parámetros farmacocinéticos del metabolito M24 también fueron similares en los tratamientos.

Las dosis únicas de 960 mg de sotorasib en forma de comprimidos dispersados en agua y de comprimidos fueron seguras y bien toleradas cuando se administraron a los sujetos sanos del estudio. No se produjeron eventos adversos graves, y ningún evento adverso surgido durante el tratamiento provocó la retirada prematura de un sujeto del estudio. Durante el estudio se notificaron tres efectos adversos surgidos durante el tratamiento: estreñimiento, náuseas y vómitos, y todos ellos se consideraron leves y relacionados con sotorasib. Todos los eventos se resolvieron al final del estudio. No hubo

hallazgos clínicamente significativos en las evaluaciones del laboratorio clínico, las constantes vitales o los ECG de 12 derivaciones durante el estudio.

Conclusión:

En resumen, una dosis total de 960 mg de sotorasib, tanto en forma de comprimidos predispersados en agua como en forma de comprimidos ingeridos enteros, fue segura y bien tolerada cuando se administró a sujetos sanos. Además, cuando se administró sotorasib en forma de comprimidos dispersados en agua, el $AUC_{últ}$, el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ fueron 1.055, 1.049 y 1.080 veces mayores que cuando se administró sotorasib en forma de comprimidos, respectivamente, con unos IC al 90 % dentro del intervalo del 80 % al 125 %.

10 **Ejemplo 5 - Análisis mecánico de los componentes de la formulación**

Se evaluaron las propiedades mecánicas de tres mezclas de placebo por granulación seca (compactación con rodillo) de celulosa microcristalina (MCC, Avicel PH102) y lactosa (lactosa monohidratada, lactosa 313), y de otros componentes individuales que incluyen sotorasib, Avicel PH102 y lactosa, utilizando el simulador de compactación Huxley Bertram (HB). Tras la compresión, se midió el peso, el espesor y el diámetro de los comprimidos expulsados. A continuación, los comprimidos se almacenaron durante un mínimo de 48 horas para permitir una completa relajación viscoelástica. Los tamaños recuperados se midieron antes de los ensayos de compresión diametral realizados con el simulador de compactación HB, que funciona a una velocidad de carga constante de 5 mm/min. Se registró la fuerza necesaria para provocar la ruptura diametral y se utilizó para calcular los valores de resistencia a la tracción radial.

Resultados:

Densidad real: La densidad real se midió mediante picnometría con helio. La muestra de mezcla de placebo (~400-500 mg) se conservó después del ensayo debido a la naturaleza no destructiva de esta medición.

Tabla 36. Densidad real de sotorasib, mezclas de placebo y diluyentes individuales

Material	Densidad real (g/cm ³) (D.E.)
Sotorasib	1.3180
Mezcla 1:1 de MCC:lactosa DG*	1.5520 (0.0050)
Mezcla 2:1 de MCC:lactosa DG*	1.5553 (0.0002)
Mezcla 3:1 de MCC:lactosa DG*	1.5533 (0.0003)
Avicel PH102	1.5623 (0.0027)
Lactosa 313	1.5451 (0.0005)

*Mezcla DG: mezcla por granulación en seco

La densidad real de las distintas mezclas de placebo granulado en seco coincidió favorablemente con las densidades reales de los componentes primarios, Avicel PH102 y lactosa 313.

Tendencia a la deformación: Durante la compresión, las partículas de polvo pueden deformarse de forma reversible (deformación elástica) o irreversible (deformación plástica y/o fractura por fragilidad/fragmentación). Los polvos farmacéuticos son únicos en el sentido de que casi siempre presentan deformación por varios mecanismos diferentes, variando la contribución relativa de cada uno entre los materiales. El modo de deformación que predominará depende de varios factores que incluyen el intervalo de presión de compresión de interés, la velocidad a la que se aplica la presión de compresión y las propiedades mecánicas intrínsecas del material. El objetivo de estos estudios es identificar la propensión de la mezcla de formulación a deformarse reversiblemente, y distinguir si su mecanismo de deformación irreversible es principalmente plástico y/o frágil.

El comportamiento de la deformación reversible puede ser independiente o dependiente del tiempo. Para evaluar ambos comportamientos, se utilizó un procedimiento de análisis en dos fases. En primer lugar, se cuantificó la deformación elástica independiente del tiempo calculando el cambio en la fracción de sólidos entre el volumen del comprimido a la distancia mínima de separación del punzón (en la matriz) y el volumen del comprimido medido inmediatamente después de la expulsión. Los valores negativos reflejan una disminución de la densidad de la muestra. En segundo lugar, la deformación elástica dependiente del tiempo, o deformación viscoelástica, se cuantificó calculando el cambio en la fracción de sólidos entre el volumen del comprimido medido inmediatamente después de la expulsión y el volumen del comprimido después de su almacenamiento en las condiciones ambientales durante 48 horas.

Tabla 37. Deformación elástica y viscoelástica de las mezclas de placebo (FS = fracción de sólidos)

Material	Δ FS (%) (elástica) 50 MPa	Δ FS (%) (elástica) 200 MPa	Δ FS (%) (viscoelástica) 50 MPa	Δ FS (%) (viscoelástica) 200 MPa
Mezcla 1:1 de MCC:lactosa DG	-8.80	-8.61	-1.32	-1.04
Mezcla 2:1 de MCC:lactosa DG	-10.36	-10.12	-0.99	-0.62
Mezcla 3:1 de MCC:lactosa DG	-10.47	-10.21	-1.94	-1.45

En todos los casos, la magnitud general de la deformación reversible es mayor para los comprimidos preparados a 50 MPa que para los comprimidos preparados a 200 MPa. Los valores negativos reflejan la disminución de la densidad de la muestra o el aumento del tamaño del comprimido. Esta observación se debe probablemente a la presencia de Avicel PH102 en la formulación. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se plantea la hipótesis de que, para un material como Avicel PH102, la estructura interna del compacto cambia al aumentar la presión. Esto hace que aumente la cantidad de energía almacenada

en el compacto, lo que impulsa la deformación reversible. Sin embargo, la mayor resistencia a la tracción que se desarrolla a 200 MPa para Avicel PH102 (figura 12B) suprime esta deformación reversible, como demuestran los valores menos negativos de todas las mezclas de placebo a 200 MPa en comparación con 50 MPa. En general, los datos de la tabla 37 muestran que las tres mezclas de placebo tienen unas propiedades de deformación elástica y viscoelástica adecuadas. Además, estos datos demuestran la necesidad de un diluyente plástico (por ejemplo, Avicel PH102) para producir un comprimido aceptable.

En el caso del sotorasib, los valores de recuperación elástica y viscoelástica no pudieron calcularse correctamente para compararlos con el conjunto de datos del material de referencia. El comprimido, comprimido a 200 MPa, experimentó una laminación en el momento de la expulsión, lo que no permitió medir correctamente el tamaño del comprimido fuera de la matriz.

Compresibilidad: la capacidad de un lecho de polvo para reducir su volumen debido a la aplicación de una tensión aplicada da una indicación de la compresibilidad del polvo. Este comportamiento se describe en términos de la fracción de sólidos del comprimido en función de la presión de compactación (véase la tabla 38). La interpretación de los datos tiene en cuenta el cambio en la fracción de sólidos entre dos condiciones de presión. La mayor diferencia en la FS a una presión alta y a una presión baja es indicativa de una mayor compresibilidad de la mezcla. La compresibilidad de las tres mezclas de placebo está en el extremo superior (debido a la presencia de Avicel PH102) y muestra una tendencia creciente a medida que aumenta la cantidad de Avicel PH102 en la mezcla de placebo. Por lo tanto, se prefiere una relación entre el diluyente plástico y el frágil de 3:1, por ejemplo, una relación entre Avicel PH102 y lactosa de 3:1.

Tabla 38: compresibilidad de las mezclas de placebo (FS = fracción de sólidos)

Material	FS a 50 MPa	FS a 200 MPa	Compresibilidad (FS _{200 MPa} -FS _{50 MPa})
Mezcla 1:1 de MCC:lactosa DG	0.698	0.845	0.147
Mezcla 2:1 de MCC:lactosa DG	0.678	0.842	0.164
Mezcla 3:1 de MCC:lactosa DG	0.663	0.837	0.174

Para el sotorasib, se requirió una presión aplicada de aproximadamente 145 MPa para producir un comprimido con una fracción de sólidos fuera de la matriz de 0.85. En comparación, Avicel PH102 requirió una presión de 128 MPa y la lactosa monohidratada requirió una presión de 178 MPa. En consecuencia, la presencia de Avicel PH102 adicional en la formulación debería permitir que se utilicen unas presiones de compactación reducidas para alcanzar las durezas/resistencias a la tracción objetivo. Por lo tanto, para una

formulación de sotorasib se prefiere una relación entre el diluyente plástico y el frágil de 3:1, por ejemplo, una relación entre Avicel PH102 y lactosa de 3:1.

Compactabilidad y compresibilidad: la capacidad de un lecho de polvo para cohesionarse o formar un compacto da una indicación de la compactabilidad del polvo. Este comportamiento se describe como un gráfico de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la fracción de sólidos del comprimido (FS) (figura 12A). Para entender el comportamiento fundamental de los materiales, es ventajoso comparar materiales con unos niveles similares de fracción de sólidos. Se observó una mayor resistencia a la tracción radial a la misma fracción de sólidos para la mezcla de placebo con 3:1 de MCC:lactosa (figura 12A). La compactabilidad de las tres mezclas de placebo puede clasificarse como "baja" porque cada mezcla ha sido previamente granulada en seco. La compresibilidad es otro parámetro relevante que resulta útil para identificar la presión necesaria para alcanzar una dureza o resistencia a la tracción específica del comprimido. Este comportamiento se describe como un gráfico de la resistencia a la tracción radial (RTR) del comprimido en función de la presión de compactación (figura 12B). Se observó una mayor resistencia a la tracción radial a una menor presión de compactación para la mezcla de placebo con 3:1 de MCC:lactosa (figura 12B). Tomando como base los perfiles de compactabilidad y de compresibilidad, para una formulación de sotorasib se prefiere una relación entre el diluyente plástico y el frágil de 3:1, por ejemplo, una relación entre Avicel PH102 y lactosa de 3:1.

Tabla 39. Resistencia a la tracción radial (RTR) y presión de compresión (PC) de las mezclas de placebo con lactosa MCC y sotorasib (FS = fracción de sólidos)

Material	RTR (MPa) a 150 MPa	PC (MPa) a una RTR = 2 MPa	RTR (MPa) con 0.85 de FS	FS a la RTR = 2 MPa
Mezcla 1:1 de MCC:lactosa DG	1.57	182.0	N/D	0.84
Mezcla 2:1 de MCC:lactosa DG	1.89	156.0	N/D	0.82
Mezcla 3:1 de MCC:lactosa DG	2.09	143.0	N/D	0.80
Sotorasib	1.62	149.00	1.59	0.85

Los datos de la tabla 39 muestran que a medida que aumenta la cantidad de MCC en la mezcla, la resistencia a la tracción radial (RTR) medida a 150 MPa también aumenta. Además, la presión de compresión (PC) necesaria para formar un comprimido con una resistencia a la tracción radial de 2 MPa es menor para las mezclas de placebo al aumentar la relación MCC:lactosa. Ambas tendencias muestran un comportamiento no lineal. En general, los datos de la tabla 39 indican que se prefiere una relación entre el diluyente plástico y el frágil de 3:1, por ejemplo, una relación entre Avicel PH102 y lactosa de 3:1.

Se determinó que el sotorasib tenía una resistencia a la tracción radial de 1.62 MPa cuando se comprimía hasta una presión máxima de 150 MPa, y una resistencia a la tracción radial de 1.59 MPa cuando se comprimía hasta una fracción de sólidos fuera de la matriz de 0.85 (véase la tabla 39). La fracción de sólidos a un valor de resistencia teórico de 2 MPa es de 0.85 para el sotorasib, lo que indica altos niveles de compresibilidad combinados con niveles muy bajos de compactabilidad. Los datos disponibles sugieren que el sotorasib es un formador de enlaces entre partículas muy débil y, por lo tanto, se beneficia de una relación entre el diluyente plástico y el frágil de 3:1, por ejemplo, una relación entre MCC y lactosa de 3:1 hasta una carga de fármaco del 20 %. Para ciertas formulaciones con una carga de fármaco del 20 % proporcionadas en el presente documento, la relación entre el diluyente plástico (por ejemplo, Avicel PH102) y el diluyente frágil (por ejemplo, lactosa) y el sotorasib, en conjunto, es de 1.46:1 (véanse las formulaciones n.º 6, n.º 7 y n.º 8 del ejemplo 1, y la tabla 40 del ejemplo 6).

El enfoque tradicional para aumentar la carga de fármaco sería, por ejemplo, mantener la misma relación entre el diluyente plástico y el diluyente frágil y reducir ambos para acomodar una mayor carga de fármaco. Como se analizó anteriormente en la tabla 39, la disminución ponderal del diluyente plástico da como resultado una menor resistencia a la tracción y requiere una mayor presión de compresión para producir una comprimido aceptable. Debido a la menor resistencia a la tracción, esta disminución ponderal del diluyente plástico es un inconveniente inherente a las cargas de fármacos más elevadas realizadas con el enfoque tradicional. Además, los índices de Carr de estas formulaciones con mayor carga de fármaco son desfavorables, lo que indica problemas de procesabilidad (véase el índice de Carr de las formulaciones 2 y 3 en la tabla 40 del ejemplo 6). Por lo tanto, se prefiere mantener la relación entre el diluyente plástico y el diluyente frágil y el sotorasib, en conjunto, a entre 1.4:1 y 1.5:1 mientras se aumenta la carga de fármaco. Mantener esta relación no es factible con el enfoque tradicional descrito anteriormente.

La similitud entre las propiedades mecánicas del sotorasib y la lactosa se describe en la figura 13A (compactabilidad) y en la figura 13B (compresibilidad). La similitud entre la procesabilidad del sotorasib y la lactosa se describe en la figura 14A (energía de flujo) y en la figura 14B (cambio de volumen porcentual) del ejemplo 6. Estos datos proporcionan un enfoque alternativo inesperado y sorprendente para aumentar la carga de fármaco manteniendo la procesabilidad (véase el índice de Carr de las formulaciones n.º 4, n.º 5, n.º 9a, n.º 9b, n.º 10a y n.º 10b en la tabla 40 del ejemplo 6). El enfoque consiste en sustituir el diluyente frágil, por ejemplo, la lactosa, por el sotorasib, manteniendo constante la relación entre el diluyente plástico (por ejemplo, la MCC) y el diluyente frágil (por ejemplo, la lactosa) y el sotorasib, en conjunto, entre 1.4:1 y 1.5:1 (véanse las formulaciones n.º 4, n.º 5, n.º 9a, n.º 9b, n.º 10a y n.º 10b del ejemplo 1).

EJEMPLO 6 - ESTUDIOS DE ENERGÍA DE FLUJO Y DE CAMBIO DE VOLUMEN PORCENTUAL

Este ejemplo describe experimentos realizados para evaluar la energía de flujo y la compresibilidad de algunas de las formulaciones descritas en el ejemplo 1.

5 La energía de flujo (estabilidad y flujo variable) se midió con un reómetro de polvo. El polvo a granel se dispensó en una celda de ensayo. Los materiales se preconditionaron con una cuchilla para eliminar cualquier resto de embalaje o almacenamiento y para conseguir la densidad aparente inherente del polvo. Se hace pasar una cuchilla por la mezcla a distintas velocidades para determinar la cantidad de energía necesaria para
10 atravesar el lecho de polvo. Se realiza un ensayo de estabilidad a una sola velocidad de la cuchilla (por ejemplo, 100 mm/s) con múltiples pasadas. Se realiza un ensayo variable con una velocidad de cuchilla decreciente (por ejemplo, 100, 70, 40, 10 mm/s). Los datos de la estabilidad y de los ensayos variables se presentaron en un único gráfico que muestra la energía total en mJ frente al número de ensayos (figura 14A).

15 El cambio de volumen porcentual se midió con un reómetro de polvo. El polvo a granel se dispensó en una celda de ensayo. Los materiales se preconditionaron con una cuchilla para eliminar cualquier resto de embalaje o almacenamiento y para conseguir la densidad aparente inherente del polvo. Se introdujo un pistón ventilado en la celda de ensayo y se aplicó una tensión creciente sobre el lecho de polvo mientras se medía el
20 cambio de volumen. Los datos se presentan en un único gráfico que muestra el cambio de volumen porcentual frente a la tensión normal aplicada en kPa (figura 14B).

 Como se muestra en las figuras 14A y 14B, la lactosa (diluyente frágil) y el sotorasib tienen unas propiedades similares (es decir, estabilidad/energía de flujo variable y cambio de volumen porcentual). Estos datos sugieren que el sotorasib puede sustituir a los
25 componentes frágiles en una formulación, tal como a un diluyente frágil (por ejemplo, lactosa). Esta sustitución ayuda a mantener ciertas propiedades de fabricabilidad, tales como la fluidez de la mezcla inicial de las formulaciones divulgadas en el presente documento.

Índice de Carr: En un polvo que fluye libremente, la densidad aparente y la densidad
30 después del asentamiento tendrán un valor similar, por lo que el índice de Carr será pequeño. Por otro lado, en el caso de un polvo poco fluido, con más interacción entre las partículas, la densidad aparente será mayor que la densidad después del asentamiento, aumentando el índice de Carr. Para medir el volumen aparente, el polvo se dispersó en un cilindro. Se registró el volumen aparente (V_o) de la formulación. Para medir el volumen
35 después del asentamiento se utilizó un medidor de la densidad después del asentamiento. Se realizaron aproximadamente 10, 500 y 1250 golpes con la muestra de polvo para notificar los volúmenes V_{10} , V_{500} y V_{1250} , respectivamente. Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} era menor que o igual al 1 % del volumen del cilindro, se notificaba V_{1250} como el volumen final después del asentamiento (V_f). Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} superaba el 1 %, se repetían

incrementos de 1250 golpes hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas fuera menor que o igual al 1 %. Por último, se calculó el índice de Carr como sigue (los resultados se muestran en la tabla 40):

$$Carr\ Index = 100 \times \frac{V_o - V_f}{V_o}$$

Resultados

El índice de Carr de la mezcla inicial (antes de la granulación) se utilizó para las comparaciones relativas de flujo entre las mezclas iniciales de la formulación de sotorasib indicadas en la tabla 40.

Tabla 40. Índices Carr de las formulaciones de sotorasib (mezcla inicial)

Formulación n.º	Carga de fármaco y masa del comprimido		Relaciones		Índice de Carr (mezcla inicial)
	Carga de fármaco (% p/p, mg)	Masa del comprimido (mg)	excipiente plástico (%) p/p):excipiente frágil (% p/p)	excipiente plástico (%) p/p): {excipiente frágil (% p/p) + sotorasib (% p/p)}	
6	20, 30	150	3:1	1.46:1	40.5
7, 8	20, 120	600			
2	37.5, 240	640	3:1	0.85:1	46.1
3	50, 360	720	3:1	0.56:1	49.4
4	30, 180	600	6.33:1	1.46:1	40.7
5	40, 360	900	-/-	1.40:1	38.8
9a, 9b	32, 240	750	8.14:1	1.46:1	43.0
10a, 10b	32, 320	1000	8.14:1	1.46:1	43.0

Los datos demuestran que la fluidez se mantuvo con formulaciones de sotorasib con alta carga de fármaco al 30 %, 32 % y 40 % (p/p) (formulaciones n.º 4, n.º 5, n.º 9a, n.º 9b, n.º 10a y n.º 10b), como muestran los valores del índice de Carr, similares a los de las formulaciones de sotorasib al 20 % (p/p) (formulaciones n.º 6, n.º 7 y n.º 8), al mantener la relación entre el diluyente plástico (% p/p) y el diluyente frágil (% p/p) y el sotorasib (% p/p), en conjunto, entre 1.4:1 y 1.5:1. Por el contrario, las formulaciones con alta carga de fármaco (formulaciones n.º 2 y n.º 3), que mantienen constante la relación entre el diluyente plástico y el frágil (3:1), muestran un empeoramiento de la fluidez expresado por un mayor índice de Carr.

Conclusión: en general, los datos presentados en el ejemplo 5 y el ejemplo 6 muestran el beneficio del enfoque alternativo para lograr formulaciones de alta carga de fármaco (formulaciones n.º 4, n.º 5, n.º 9a, n.º 9b, n.º 10a y n.º 10b).

REFERENCIAS

- 5 Albert et al. 2007 Nat. Methods 4, 903-905.
Alizadeh et al. 1996 Nat. Genet. 14, 457-460.
Comunicado de prensa de Amgen, 16 de diciembre de 2020;
<https://wwwext.amgen.com/newsroom/press-releases/2020/12/amgen-submits-sotorasib-new-drug-application-to-u-s--fda-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-with-kras-g12c-mutation>, última consulta el 21 de abril de 2021.
- 10 Beers y Nederlof 2006 Breast Cancer Res. 8 (3), 210.
Bertone et al. 2006 Genome Res 16 (2), 271-281.
Canon et al. 2019 Nature 575 (7781), 217.
Caunt et al. 2015 Nature Reviews Cancer 15, 577-592.
- 15 Cerami et al. 2012 Cancer Discov. 2 (5), 401.
Chung et al. 2004 Genome Res. 14 (1): 188-196.
Cox et al. 2014 J. Nat. Rev. Drug Discov. 13, 828-851.
Dalma-Weiszhausz et al. 2006 Methods Enzymol. 410, 3-28.
Der et al. 1982 Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 79, 3637-3640.
- 20 Eisenhauer et al. 2009 Eur. J. Cancer 45, 228-247.
Forsheew et al. 2012 Sci. Transl. Med. 4, 136ra68.
Gao et al. 2013 Science Signaling 6 (269), pl1.
Haber y Velculescu 2014 Cancer Discov. 4, 650-661.
Holderfield et al. 2014 Nat. Rev. Cancer 14, 455-467.
- 25 Hong et al. 2020 N. Engl. J. Med. 383, 1207-1217.
Hughes et al. 2001 Nat. Biotechnol. 19 (4), 342-347.
Irizarry et al. 2003 Nucleic Acids Res. 31, e15.
Jasmine et al. 2012 PLoS One 7 (2), e31968.
Kim et al. 2006 Carcinogenesis 27 (3), 392-404.
- 30 Kinde et al. 2011 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 9530-9535.
Kumar et al. 2012 J. Pharm. Bioallied Sci. 4 (1), 21-26.
Laere et al. 2009 Methods Mol. Biol. 512, 71-98.
Lanman et al. 2020 J. Med. Chem. 63, 52-65.
Lin et al. 2010 BMC Genomics 11, 712.
- 35 Liu et al. 2017 Biosens Bioelectron 92, 596-601.
Lodes et al. 2009 PLoS One 4 (7), e6229.
Malumbres et al. 2003 Nat. Rev. Cancer 3, 459-465.
Mackay et al. 2003 Oncogene 22, 2680-2688.
Mao et al. 2007 Curr. Genomics 8 (4), 219-228.

- Michels et al. 2007 Genet. Med. 9, 574-584.
- Mockler y Ecker 2005 Genomics 85 (1), 1-15.
- Pinkel et al. 2005 Nat. Genetics 37, S11-S17.
- Simanshu et al. 2017 Cell 170, 17-33.
- 5 Sridhar et al. 2003 Lancet Oncol. 4, 397-406.
- Thomas et al. 2005 Genome Res. 15 (12), 1831-1837.
- Thompson et al. 2012 PLoS ONE 7, e31597.
- Vojtek et al. 1998 J. Biol. Chem., 273, 19925-19928.
- Wang et al. 2012 Cancer Genet 205 (7-8), 341-355.
- 10 Wei et al. 2008 Nucleic Acids Res 36 (9), 2926-2938.
- Zhang et al. 2017 Materials 10, 845 (páginas 1-16).

15

20

25

30

35