

REIVINDICACIONES

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 reivindicación 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 1-50 % (p/p).
3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 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.
4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 1-4, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa y celulosa microcristalina.
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el diluyente comprende uno o más de lactosa y almidón.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 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 reivindicaciones 1-4 y 6, en donde el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en donde la lactosa es lactosa monohidratada.
10. La formulación de la reivindicación 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 1-20 % (p/p).
11. La formulación de la reivindicación 10, que comprende sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p).
12. La formulación de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que comprende el diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p).
13. La formulación de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, que comprende el diluyente en una cantidad del 76 % (p/p).
14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, 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.

15. La formulación de las reivindicaciones 10-13, 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.

16. La formulación de la reivindicación 1, que comprende sotorasib en una cantidad del 20-45 % (p/p).

17. La formulación de la reivindicación 16, que comprende sotorasib en una cantidad del 20 % (p/p).

18. La formulación de la reivindicación 16, que comprende sotorasib en una cantidad del 32 % (p/p).

19. La formulación de la reivindicación 16 o la reivindicación 18, que comprende el diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p)

20. La formulación de la reivindicación 16 o la reivindicación 18, que comprende el diluyente en una cantidad del 64 % (p/p).

21. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 16-21, 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.

22. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 16-21, 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.

23. La formulación de la reivindicación 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 61-91 % (p/p).

24. La formulación de la reivindicación 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 76 % (p/p).

25. La formulación de la reivindicación 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 51-77 % (p/p).

26. La formulación de la reivindicación 1, que comprende el diluyente en una cantidad del 64 % (p/p).

27. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde el diluyente comprende un diluyente plástico y, opcionalmente, un diluyente frágil, y en donde

(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 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.

28. La formulación de la reivindicación 27, 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 segunda relación es mayor que o igual a 1.4:1 y menor que 3:1.

29. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, 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.

30. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, 21, 22 y 27-29, en donde el diluyente plástico comprende una o más de celulosa microcristalina y almidón.

31. La formulación de la reivindicación 30, en donde el diluyente plástico es celulosa microcristalina.

32. La formulación de la reivindicación 30, en donde el diluyente plástico es almidón.

33. La formulación de la reivindicación 30 o la reivindicación 32, en donde el almidón es almidón pregelatinizado o almidón de maíz.

34. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, 21, 22, 27 y 28, 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 y trehalosa.

35. La formulación de la reivindicación 34, en donde el diluyente frágil comprende uno o más de lactosa, fosfato cálcico dibásico (DCP) o manitol.

36. La formulación de la reivindicación 34, en donde el diluyente frágil es lactosa.

37. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 34-36, en donde la lactosa es lactosa monohidratada.

38. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, que comprende un disgregante en una cantidad del 1-5 % (p/p).

39. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37, que comprende un disgregante en una cantidad del 3 % (p/p).

40. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 38-39, 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.

41. La formulación de la reivindicación 40, en donde el disgregante comprende uno o más de croscarmelosa sódica y carboximetilalmidón sódico.

42. La formulación de la reivindicación 40, en donde el disgregante es croscarmelosa sódica.

43. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, que comprende un lubricante en una cantidad del 0.5-3 % (p/p).

44. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, que comprende un lubricante en una cantidad del 1 % (p/p).

45. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 43-44, 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.

46. La formulación de la reivindicación 45, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

47. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, que comprende sotorasib en una cantidad de 1 mg a 360 mg.

48. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, que comprende sotorasib en una cantidad de 120 mg.

49. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, que comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg.

50. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, que comprende sotorasib en una cantidad de 320 mg.

51. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 40-42, 45 y 46, 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 cantidad del 0.8-1.2 % (p/p).

52. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 40-42, 45 y 46, 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).

53. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 51-52, que comprende sotorasib en una cantidad de 120 mg.

54. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 40-42, 45 y 46, que comprende 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).

55. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 40-42, 45 y 46, 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).

56. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 54-55, que comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg.

57. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 54-55, que comprende sotorasib en una cantidad de 320 mg.

58. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en donde la formulación es una forma de dosificación sólida.

59. La formulación de la reivindicación 58, en donde la forma de dosificación sólida es para administración oral.

60. La formulación de la reivindicación 58 o la reivindicación 59, en donde la forma de dosificación sólida es un comprimido.

61. La formulación de la reivindicación 60, en donde el comprimido está recubierto con una composición de recubrimiento.

62. La formulación de la reivindicación 64, en donde la composición de recubrimiento comprende alcohol polivinílico.

63. La formulación de la reivindicación 62, en donde la composición de recubrimiento comprende además uno o más de dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y un agente colorante.

64. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde al menos el 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.

65. La formulación de la reivindicación 64, en donde al menos el 80 % del sotorasib de la formulación se libera en 30 minutos.

66. La formulación de la reivindicación 64, en donde al menos el 85 % del sotorasib de la formulación se libera en 15 minutos.

67. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 64-66, en donde el tensioactivo es laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.2-0.6 % (p/v).

68. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 64-67, 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).

69. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 64-67, en donde la formulación comprende sotorasib en una cantidad de 240 mg y el medio de disolución comprende laurilsulfato de sodio (SDS) al 0.3 % (p/v).

70. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 64-67, 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).

71. 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 reivindicaciones 1-66, en donde la formulación proporciona la cantidad terapéuticamente eficaz en una o más unidades de dosificación.

72. El método de la reivindicación 71, en donde una o más células del cáncer expresan una proteína mutante KRAS G12C.

73. El método de la reivindicación 71 o la reivindicación 72, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 240 mg.

74. El método de la reivindicación 73, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la reivindicación 48 o la reivindicación 53 en dos unidades de dosificación.

75. El método de la reivindicación 73, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la reivindicación 49 o la reivindicación 56 en una unidad de dosificación.

76. El método de la reivindicación 71 o la reivindicación 72, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es de 960 mg.

77. El método de la reivindicación 76, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la reivindicación 48 o la reivindicación 53 en ocho unidades de dosificación.

78. El método de la reivindicación 76, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la reivindicación 49 o la reivindicación 56 en cuatro unidades de dosificación.

79. El método de la reivindicación 76, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se proporciona mediante la formulación de la reivindicación 50 o la reivindicación 57 en tres unidades de dosificación.

80. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 71-79, 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.

81. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 71-80, 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 paciente.

82. El método de la reivindicación 81, en donde el agua no está carbonatada.

83. El método de la reivindicación 81 o la reivindicación 82, en donde el agua está a la temperatura ambiente.

84. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-83, en donde el agua tiene un volumen de 120 ml.

85. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-84, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz se dispersa en agua inmediatamente antes o dentro de las 2 horas anteriores a la administración al paciente.

86. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 81-85, en donde el paciente tiene dificultad para tragar sólidos.