

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 448**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2012 PCT/US2012/071623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13101810**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2012 E 12808662 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020 EP 2797581**

54 Título: **Formulaciones de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-4-acetil-aminoisoindolina-1,3-diona**

30 Prioridad:

27.12.2011 US 201161580626 P

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

17.12.2020

73 Titular/es:

**AMGEN (EUROPE) GMBH (100.0%)
Floor 6-8, Suurstoffi 22
6343 Risch-Rotkreuz, CH**

72 Inventor/es:

**BHAT, SREENIVAS, S. y
KELLY, MICHAEL, T.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 799 448 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-4-acetil-aminoisindolina-1,3-diona

5 1. Campo

En el presente documento se proporcionan formulaciones y formas farmacéuticas de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-4-acetil-aminoisindolina-1,3-diona. También se proporcionan en el presente documento procedimientos para utilizar las formulaciones y las formas farmacéuticas.

10

2. Antecedentes

Las sustancias farmacológicas generalmente se administran como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que cumplen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Las formas farmacéuticas de varios tipos se pueden producir mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Los excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas de muchas formas diferentes, por ejemplo, solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, aromatización, etc. Las propiedades que se consideran comúnmente al formular una sustancia farmacológica activa incluyen biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración y estabilidad de la forma farmacéutica. Debido a las distintas propiedades de la sustancia farmacológica activa que se va a formular, las formas farmacéuticas típicamente requieren excipientes farmacéuticos que se adapten de una forma exclusiva a la sustancia farmacológica activa para lograr propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

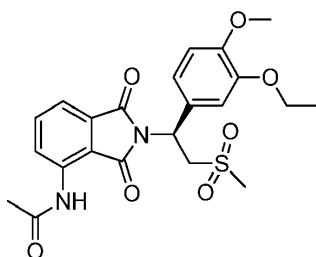
La (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-4-acetil-aminoisindolina-1,3-diona ("Compuesto A") es un compuesto con actividad antiinflamatoria en el desarrollo clínico para el tratamiento de una diversidad de afecciones inflamatorias crónicas. Farmacológicamente, el Compuesto A bloquea la degradación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) mediante la inhibición de la enzima fosfodiesterasa de tipo IV (PDE4), lo que da como resultado un aumento de AMPc en células que expresan PDE4, incluidos monocitos, linfocitos T y neutrófilos. Los datos del ensayo enzimático utilizando la enzima PDE4 purificada de células monocíticas humanas U937 indican que el Compuesto A tiene una IC_{50} de PDE4 de aproximadamente 74 nM. El Compuesto A y los procedimientos para su síntesis se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.962.940.

Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, el Compuesto A es útil en el tratamiento, la prevención y/o la gestión de diversas enfermedades o trastornos. Por lo tanto, existe la necesidad de formas farmacéuticas del Compuesto A que tengan propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas. Se puede hacer referencia a los documentos US2007/155791 y WO01/04195.

35 3. Resumen

En el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende:

(A) compuesto A:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 5% al 25% en peso de la composición total; un material de carga, un disgregante y un lubricante

en la que el material de carga comprende lactosa monohidratada en una cantidad del 50% al 65% en peso de la composición total; y

50

(B) una formulación de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico).

También se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad o trastorno en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente la composición farmacéutica, siendo la enfermedad o trastorno psoriasis, artritis, dermatitis, acné, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, uveítis, rosácea o liquen plano.

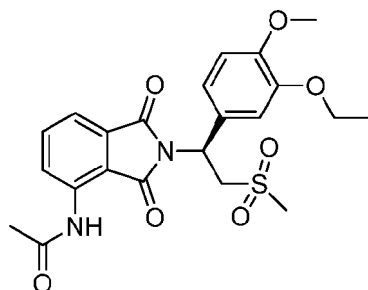
55

También se describen en el presente documento procedimientos para tratar, gestionar o prevenir enfermedades y afecciones tales como, pero sin limitación, cáncer, dolor, degeneración macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasitaria, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del SNC, una lesión del SNC, aterosclerosis, un trastorno del sueño, hemoglobinopatía, anemia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad vírica, una enfermedad genética, una enfermedad alérgica, una enfermedad bacteriana, una enfermedad neovascular ocular, una enfermedad neovascular coroidal, una enfermedad neovascular de la retina y rubeosis, utilizando el Compuesto A, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento.

4. Descripción detallada

4.1 Definiciones

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "Compuesto A" se refiere a 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonyl-etil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona enantioméricamente pura. Sin limitarse por la teoría, se cree que el Compuesto A es (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonyl-etil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona, que tiene la estructura siguiente:



Compuesto A

Tal como se utiliza en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, una composición que está "sustancialmente desprovista" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso, de forma más preferida menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso, de forma incluso más preferida menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso, y de la forma más preferida menos del 3 por ciento en peso del compuesto.

Tal como se utiliza en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente desprovista de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente desprovista del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente desprovista de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, de forma más preferida más de aproximadamente el 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, de forma incluso más preferida más de aproximadamente 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y de la forma más preferida más de aproximadamente el 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" incluye, pero sin limitación, sales de restos ácidos o básicos de un compuesto proporcionado en el presente documento. Los restos básicos son capaces de formar una amplia diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-

toluenosulfónico, bencenosulfónico, o ácido pamoico (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico o nítrico. Los compuestos que incluyen un resto amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los restos químicos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o hierro.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Tal como se utiliza en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de talidomida que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de talidomida que incluyen restos -NO, -NO₂, -ONO o -ONO₂.

Tal como se utiliza en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto, pero pueden conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y politeraminas.

Tal como se utiliza en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término "éster biohidrolizable" significa un éster de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres de alquilamilinoalquilo y ésteres de colina.

Tal como se utiliza en el presente documento y, a menos que se indique lo contrario, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como absorción, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) es biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en el compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero sin limitación, amidas de alquilo inferior, amidas de α -aminoácidos, alcoxiacilamidas y alquilaminoalquilcarbonilamidas.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que tiene lugar mientras un paciente padece la enfermedad o trastorno específico, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, la recurrencia o la propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que tiene lugar antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno específico en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha sufrido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o el cambio en la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "aproximadamente", cuando se utiliza con respecto a dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma farmacéutica, significa dosis, cantidad o porcentaje en peso reconocido por expertos en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido con la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Específicamente, el término "aproximadamente" contempla que esté abarcada una dosis, cantidad o

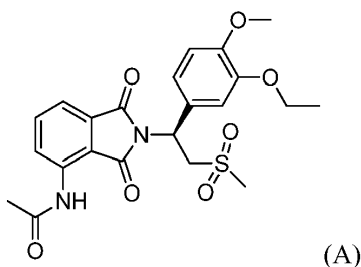
porcentaje en peso dentro de un intervalo del 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,5% o 0,25% con respecto a la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, el término "estable", cuando se utiliza con respecto a una formulación o una forma farmacéutica, significa que el ingrediente activo de la formulación o forma farmacéutica permanece solubilizado durante un período de tiempo especificado y no se degrada ni se agrega ni se modifica de otra forma significativamente (por ejemplo, según se determina, por ejemplo, mediante procedimientos físicos tales como inspección visual o procedimientos analíticos tales como HPLC).

10 4.2 Formulaciones y formas farmacéuticas

En el presente documento se proporcionan formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolina-1,3-diona (Compuesto A) que comprenden:

15 (A) compuesto A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 5% al 25% en peso de la composición total; un material de carga, un disgregante y un lubricante,

20 en las que el material de carga comprende lactosa monohidratada en una cantidad del 50% al 65% en peso de la composición total; y

(B) una formulación de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico).

25 En algunas formas de realización, las formas farmacéuticas son adecuadas para la administración oral a un paciente. En otras formas de realización, las formulaciones y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento muestran propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Dichas propiedades incluyen, pero sin limitación, disgregación rápida, baja friabilidad, facilidad de ensayo, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para fabricación, disolución y biodisponibilidad, y/o estabilidad. También se describen en el presente documento kits que comprenden formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento.

30 También se proporciona en el presente documento la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar, prevenir o gestionar una enfermedad o trastorno en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente la composición farmacéutica, siendo la enfermedad o trastorno psoriasis, artritis, dermatitis, acné, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, uveítis, rosácea o liquen plano.

35 En algunas formas de realización, las formulaciones y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son adecuadas para administración oral, en particular, en forma de comprimido. Tal como se proporcionan en el presente documento, las formulaciones y las formas farmacéuticas comprenden un núcleo que contiene el ingrediente activo y un recubrimiento de película no funcional.

45 En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una formulación del núcleo que comprende el Compuesto A. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 5% al 15% en peso de la composición total del núcleo. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20% o 25% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización específica, la formulación del núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente el 10% en peso de la composición del núcleo total.

50 En una forma de realización, la formulación del núcleo que comprende el Compuesto A comprende además uno o más materiales de carga, disgregantes y/o lubricantes. Tal como se establece en el presente documento, el material de carga es lactosa monohidratada (por ejemplo, Fast-Flo®). En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 65% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende lactosa en una

cantidad de aproximadamente el 50% o el 60% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización específica, la formulación del núcleo comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente el 60% en peso de la composición del núcleo total.

5 En una forma de realización, el material de carga es adicionalmente celulosa. En una forma de realización específica, el material de carga es celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®). En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% y 50% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización específica, la formulación del núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente el 26,25% en peso de la composición del núcleo total.

15 En una forma de realización, las formulaciones o formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden contener dos o más materiales de carga.

En una forma de realización, el disgregante es croscarmelosa. En una forma de realización específica, el disgregante es croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-di-sol®). En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 8%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente el 0,1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7% u 8% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización específica, la formulación del núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente el 3% en peso de la composición del núcleo total.

En una forma de realización, el lubricante es estearato de magnesio. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 2%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1%, o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización, la formulación del núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9% 1%, 2%, 3%, 4% o 5% en peso de la composición del núcleo total. En una forma de realización específica, la formulación del núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el % en peso de la composición del núcleo total.

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una formulación del núcleo que comprende: Compuesto A en una cantidad de aproximadamente el 10% en peso de la composición del núcleo total; lactosa monohidratada en una cantidad de aproximadamente el 60% en peso de la composición del núcleo total; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 26,25% en peso de la composición del núcleo total; croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente el 3% en peso de la composición del núcleo total; y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,75% en peso de la composición del núcleo total.

45 Sin estar limitado por ninguna teoría particular, se observa con frecuencia un cambio de color (por ejemplo, descoloramiento) en las formulaciones de comprimidos. Este fenómeno, conocido como efecto de eflorescencia, se produce cuando el material de menor peso molecular utilizado en la formulación se difunde a la superficie en condiciones de mayor temperatura y humedad. Por ejemplo, excipientes tales como triglicéridos de cadena media, que se utilizan comúnmente como plastificantes en recubrimientos de película, pueden migrar o difundirse a la superficie del comprimido, causando el cambio de color. Sin embargo, el fenómeno no siempre se observa cuando se utilizan materiales de menor peso molecular en las formulaciones, es decir, la presencia de materiales de bajo peso molecular puede o no causar un efecto de eflorescencia. Se ha descubierto que la interacción de un material particular de menor peso molecular con otros ingredientes de la formulación, así como la cantidad real del material de menor peso molecular y otros ingredientes, son claves para evaluar si una formulación particular mostrará inestabilidad en términos de cambio de color o de aspecto.

55 Por consiguiente, en determinadas formas de realización, las formulaciones o las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento no comprenden un excipiente de menor peso molecular que pueda difundirse a la superficie de la composición. En otras formas de realización, las formulaciones o las formas farmacéuticas de uso oral proporcionadas en el presente documento comprenden un excipiente de menor peso molecular, pero en una cantidad que no desencadena el efecto de eflorescencia. En otras formas de realización, las formulaciones o las formas farmacéuticas de uso oral proporcionadas en el presente documento comprenden un excipiente de menor peso molecular en presencia de otros excipientes de una forma en la que no se observa el efecto de eflorescencia con respecto las formulaciones o las formas farmacéuticas resultantes. En consecuencia, las formulaciones y las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento muestran una estabilidad mejorada, particularmente en términos de cambio de color o aspecto.

En todas las formas de realización descritas en el presente documento, la composición farmacéutica proporcionada en el presente documento comprende formulaciones para el recubrimiento de comprimidos que comprenden poli(alcohol vinílico). En una forma de realización, dichas formulaciones no comprenden triglicéridos de cadena media. En dicha forma de realización, las formulaciones pueden contener otros diversos excipientes tales como, pero sin limitación, agentes de recubrimiento, aglutinantes, lubricantes, agentes estabilizantes, plastificantes, adhesivos, deslizantes y/o diluyentes. En algunas formas de realización, las formulaciones de recubrimiento proporcionadas en el presente documento contienen opcionalmente agentes colorantes. Estos excipientes son bien conocidos en la técnica.

En una forma de realización, se proporcionan en el presente documento formulaciones de recubrimiento que no comprenden triglicéridos de cadena media.

En una forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es polidextrosa. En una forma de realización específica, la polidextrosa es polidextrosa FCC. En una forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta forma de realización, el excipiente es hipromelosa. En una forma de realización específica, el excipiente es hipromelosa 15cP. En una forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es talco. En una forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es maltodextrina. En una forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso del recubrimiento total formulación. En una forma de realización específica, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes, que pueden ser útiles para distinguir formas farmacéuticas que contienen diferentes cantidades de ingrediente activo. Los ejemplos de agentes colorantes incluyen, pero sin limitación, óxidos de hierro (por ejemplo, rojo, amarillo y negro) y dióxido de titanio. Se pueden mezclar agentes colorantes apropiados para obtener un color deseado de la formulación de recubrimiento. En algunas formas de realización, se pueden utilizar dos o más agentes colorantes en formulaciones de recubrimiento. En una forma de realización, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio y óxido de hierro rojo. En otra forma de realización, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo. En otra forma de realización, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto de esta forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación total del recubrimiento. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En el presente documento se describe una formulación de recubrimiento que comprende: povidona en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otra forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es povidona. En una forma de realización específica, la povidona es povidona FCC. En una forma de realización, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la povidona está presente en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta forma de realización, el excipiente es hipromelosa. En una forma de realización específica, el excipiente es hipromelosa 15cP. En una forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es talco. En una forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es maltodextrina. En una forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es triacetina. En una forma de realización, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En el presente documento se describe una formulación de recubrimiento que comprende: povidona en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triacetina en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es poli(alcohol vinílico). En una forma de realización, el poli(alcohol vinílico) está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 75%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 55%, o de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el poli(alcohol vinílico) está presente en una cantidad de aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o 60% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el poli(alcohol vinílico) está presente en una cantidad de aproximadamente el 40% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta forma de realización, el excipiente es polietilenglicol. En una forma de realización específica, el excipiente es polietilenglicol 3350. En una forma de realización, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40% o 50% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% (por ejemplo, el 20,2%) en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es talco. En una forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 15% (por ejemplo, el 14,8%) en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una forma de realización específica, se proporciona en el presente documento una formulación de recubrimiento que comprende: poli(alcohol vinílico) en una cantidad de aproximadamente el 40% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otra forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es lactosa. En una forma de realización, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la lactosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55% o 65% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el poli(alcohol vinílico) está presente en una cantidad de aproximadamente el 33% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta forma de realización, el excipiente es hipromelosa. En una forma de realización específica, el excipiente es hipromelosa 6cP. En una forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es polietilenglicol. En una forma de realización específica, el excipiente es polietilenglicol 3350. En una forma de realización, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de

recubrimiento total. En una forma de realización específica, el polietilenglicol está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

5 En otro aspecto de esta forma de realización, el excipiente es triacetina. En una forma de realización, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la triacetina está presente en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.

15 En otro aspecto de esta forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

20 En el presente documento se describe una formulación de recubrimiento que comprende: lactosa en una cantidad de aproximadamente el 33% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triacetina en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

25 En otras formas de realización, se proporcionan en el presente documento formulaciones de recubrimiento que contienen triglicéridos de cadena media y otros excipientes, pero que no causan efecto de eflorescencia, por ejemplo cambios de color o de aspecto en almacenamiento.

30 En una forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento contienen triglicéridos de cadena media, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 1% al 3% por peso de la formulación total del recubrimiento. En otra forma de realización, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% o 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 2% en peso de la formulación de recubrimiento total.

35 En un aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es polidextrosa. En una forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total.

40 En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es hipromelosa. En una forma de realización específica, la hipromelosa es hipromelosa 15cP. En una forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

45 En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es talco. En una forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 5%, 10%, 15% o 20% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

- 5 En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es maltodextrina. En una forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 10 En otro aspecto de esta forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 29% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 15
- 20 En el presente documento se describe una formulación de recubrimiento que comprende: polidextrosa en una cantidad de aproximadamente el 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente el 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triglicéridos de cadena media en una cantidad de aproximadamente el 2% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 29% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 25
- 30 En otra forma de realización en la que las formulaciones de recubrimiento contienen triglicéridos de cadena media; los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5%, o de aproximadamente el 1% al 3% por peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% o 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los triglicéridos de cadena media están presentes en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 35
- 40 En un aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es polidextrosa. En una forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la polidextrosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 13% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 45
- 50 En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es hipromelosa. En una forma de realización específica, la hipromelosa es hipromelosa 15cP. En una forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 65%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la hipromelosa está presente en una cantidad de aproximadamente el 44% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 55
- 60 En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es talco. En una forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 5%, 10%, 15% o 20% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, el talco está presente en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.
- 65
- En otro aspecto de esta forma de realización, otro excipiente es maltodextrina. En una forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, la maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, la

maltodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

5 En otro aspecto de esta forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, o de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una forma de realización específica, los
10 agentes colorantes están presentes en una cantidad de aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

15 En el presente documento se describe una formulación de recubrimiento que comprende: povidona en una cantidad de aproximadamente el 13% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente el 44% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente el 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triglicéridos de cadena media en una cantidad de aproximadamente el 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de
20 aproximadamente el 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

Se puede utilizar cualquier combinación entre formulaciones de núcleo y formulaciones de recubrimiento proporcionadas en el presente documento.

25 En una forma de realización, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un material de carga; un disgregante y un lubricante, en la que el Compuesto A está presente en una cantidad de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso de la composición total. Por ejemplo, el material de carga es lactosa y está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% a 85% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta forma de realización, la composición comprende además celulosa como material de carga y está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a
30 aproximadamente el 50% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta forma de realización, el disgregante es croscarmelosa y está presente en una cantidad de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta forma de realización, el lubricante es estearato de magnesio y está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 5% de la composición total.

35 En una forma de realización, la composición farmacéutica está recubierta con una formulación de recubrimiento, en la que la formulación de recubrimiento comprende uno o más excipientes, en la que el excipiente es poli(alcohol vinílico) y está presente en una cantidad de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, el excipiente es polietilenglicol y está presente en una cantidad de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra
40 forma de realización, el excipiente es talco y está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra forma de realización, los excipientes son uno o más agentes colorantes presentes en una cantidad de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

45 En una forma de realización específica, en el presente documento se proporciona una formulación que comprende (1) el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en una cantidad de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso de la composición total; (2) lactosa monohidratada en una cantidad de aproximadamente el 20% al 85% en peso de la composición total; (3) celulosa en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% en peso de la composición total; (4) croscarmelosa en una cantidad de
50 aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8% en peso de la composición total; y (5) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 5% de la composición total.

55 En una forma de realización específica, la composición farmacéutica está recubierta con una formulación de recubrimiento, en la que la formulación de recubrimiento comprende: (1) poli(alcohol vinílico) en una cantidad de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 45% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (2) polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (3) talco en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (4) uno o más agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.
60

En una forma de realización específica, se proporciona en el presente documento una formulación del Compuesto A, en la que la formulación del núcleo comprende lo siguiente:

65 Compuesto A en una cantidad de aproximadamente el 10% en peso de la composición del núcleo total; lactosa monohidratada en una cantidad de aproximadamente el 60% en peso de la composición del núcleo total; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente el 26,25% en peso de la composición del núcleo total;

croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente el 3% en peso de la composición del núcleo total; y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente el 0,75% en peso de la composición del núcleo total; y

la formulación de recubrimiento comprende lo siguiente:

poli(alcohol vinílico) en una cantidad de aproximadamente el 40% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente el 20% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente el 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente el 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas. Aunque una forma unitaria de dosificación oral preferida es la forma de comprimido, también se pueden emplear otras formas farmacéuticas. Por ejemplo, es posible utilizar la formulación del núcleo en relación con otras formas farmacéuticas, tales como una cápsula o un comprimido oblongo. En algunas formas de realización, la formulación se encuentra en forma de un comprimido.

En algunas formas de realización, debido a que es típico obtener el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, con una pureza inferior al 100%, las formulaciones y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden definirse como composiciones, formulaciones o formas farmacéuticas que comprenden el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que proporciona la potencia de una cantidad especificada de Compuesto A 100% puro.

En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que incluyen un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo el 5 por ciento) es ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular la vida útil, es decir, un almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, p. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que es habitual encontrarse con humedad durante la fabricación, la manipulación, el envasado, el almacenamiento, el transporte y el uso de formulaciones.

Se deberá preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas formas de realización, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits para formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas selladas herméticamente, plástico o similares, recipientes de dosis unitarias, envases blíster y envases en tiras.

A este respecto, también se describe en el presente documento un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo mediante el mezclado del ingrediente activo y un excipiente en condiciones anhidras o de baja humedad, en el que los ingredientes están sustancialmente desprovistos de agua. El procedimiento puede incluir también envasar la formulación sólida anhidra o no higroscópica en condiciones de baja humedad. Utilizando estas condiciones, se reduce el riesgo de contacto con el agua y se puede prevenir o reducir sustancialmente la degradación del ingrediente activo.

4.1.1. Segundos agentes activos

En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporcionan composiciones y formas farmacéuticas del Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que pueden comprender además uno o más ingredientes activos secundarios. Determinadas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos. El Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede funcionar aliviando los efectos adversos asociados con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

Los segundos compuestos activos específicos que pueden estar contenidos en las formulaciones y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento varían dependiendo de la indicación específica que se va a tratar, prevenir o gestionar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o gestión del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, entre otros: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramidina; asparaginasas; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina;

carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; 5
elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxiridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iproplatino; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; 15
piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; 20
tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina y clorhidrato de zorrubicina.

25
Otros segundos agentes incluyen, pero sin limitación: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante-1; 30
antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; 35
bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfoestina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílagos; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de 40
combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; deslorelinea; dexametazona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebeleno; 45
ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; 50
bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®); imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptostatina; letrozol; factor 55
inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombicina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; 60
mifepristona; miltefosina; mirimostima; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitoxina-saporina; mitoxantrona; morfaroteno; molgramostim; Eribitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforil-lípido A + pared celular de miobacteria sk; mopidamol; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetil-dinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; 65
nemorrubicina; ácido neridróico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; oblimerseno (Genasense®); O6-bencilguanina; octreótido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona;

5 ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A, placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C; microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxietileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safangol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señal; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiatina 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante tiroidea; estaño-etil-etipurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y zinostatina estimalámero.

30 Otros segundos agentes activos más incluyen, pero sin limitación, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de la apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersenol (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, toxol, taxoterato, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindaco y etopósido.

40 En otra forma de realización, se pueden encontrar ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones que se van a tratar, prevenir o gestionar en las referencias siguientes; patentes de Estados Unidos Nº 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones de Estados Unidos Nº 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0143344, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0154880 y 2006/0188475.

45 Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión del dolor incluyen, pero sin limitación, los productos terapéuticos convencionales que se utilizan para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de los canales de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos, agentes inmunodepresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA y otros productos terapéuticos encontrados, por ejemplo, en *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, ketamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapres®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, paracetamol, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyre®), bupropión (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotriginc, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina y fenoxibenzamina.

60 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un esteroide, un fotosensibilizante, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona del crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de la neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto antiinflamatorio o un compuesto antiangiogénico, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2α,

5 pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-
 metiletilidindinabis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la patente de Estados Unidos Nº 6.225.348),
 tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (patentes de Estados Unidos Nº
 6.218.369 y Nº 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal
 10 daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (patente de Estados
 Unidos Nº 6.001.368), triamcinolona acetomida, dexametasona (patente de Estados Unidos Nº 5.770.589), talidomida,
 glutatión (patente de Estados Unidos Nº 5.632.984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor de
 crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de
 plasminógeno de tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante
 10 RETISERT (Bausch & Lomb).

15 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitación, queratolíticos, retinoides, α -hidroxiácidos, antibióticos, colágeno,
 toxina botulínica, interferón, esteroides y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin
 limitación, 5-fluorouracilo, masoprocol, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico, lactato de amonio, urea,
 tretinoína, isotretinoína, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, corticosteroide, ácido transretinoico y
 colágenos tales como colágeno placentario humano, colágeno placentario animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia,
 Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

20 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, diuréticos, glucósidos
 cardíacos, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de
 endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes
 25 hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano y otros agentes terapéuticos que se sabe que reducen la presión arterial
 pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido
 cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina
 12 (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinilo (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentán (Tracleer®),
 amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostinilo (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina
 (Zocor®), omapatrilato (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost,
 30 betaprost y sildenafil (Viagra®).

35 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero sin limitación, antraciclina, platino, agente alquilante,
 oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno,
 topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina
 liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelvina, ácido zoledrónico,
 40 palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®),
 paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y
 gemcitabina.

45 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, cloroquina, quinina, pirimetamina, sulfadiazina,
 doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona,
 azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio
 pentavalentes (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de
 promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiramicina, IgG (serología), trimetoprima
 y sulfametoxazol.

50 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero
 sin limitación, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina y eritromicina; antivíricos
 tales como, pero sin limitación, amantadina, rimantadina, aciclovir y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos
 potenciadores inmunológicos tales como, pero sin limitación, levamisol e isoprinosina; productos biológicos tales como,
 55 pero sin limitación, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero
 sin limitación, tóxicas; y otros agentes inmunológicos tales como, pero sin limitación, estimuladores de linfocitos B (por
 ejemplo, BAFF/BlyS), citocinas (por ejemplo, IL-2, IL-4 e IL-5), factores de crecimiento (por ejemplo, TGF- α),
 anticuerpos (por ejemplo, anti-CD40 e IgM), oligonucleótidos que contienen motivos CpG no metilados y vacunas (por
 ejemplo, vacunas de péptidos víricos y tumorales).

60 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de
 trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero sin
 limitación, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de
 fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadilo, clorhidrato de selegilina,
 65 carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero sin limitación,
 iproniazida, clorgilina, fenzelina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero sin limitación, tolcapona y
 entacapona; un inhibidor de colinesterasa, tal como, pero sin limitación, salicilato de fisostigmina, sulfato de

5 fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, enfrofonio, piridostigmina y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam,
 10 ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalizina, sales de oro, inmunoglobulina Rho-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina,
 15 aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero sin limitación, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol,
 20 dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

25 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, agentes inmunomoduladores, agentes inmunodepresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero sin limitación, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero sin limitación, naproxeno sódico, diclofenaco sódico,
 30 diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalizina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam,
 35 ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de AMPc que incluye, pero sin limitación, db-AMPc; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, que comprende 1-treo-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, dl-treo-metilfenidato, 1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, dl-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero sin limitación, manitol, furosemida, glicerol y urea.

40 Los ejemplos de un segundo agente activo que puede usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, un agente antidepressivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueador de los canales de sodio, un inhibidor selectivo del mediador inflamatorio, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína, α-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina,
 45 pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazid, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetilmonoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario,
 50 naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, celecoxib, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, inmunoglobulina RHo-D, micofenilato de mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, paracetamol, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno,
 55 oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina, monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron y una mezcla de los mismos.

65 Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o la gestión de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación: interleucinas, tales como IL-2 (incluida IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de virus de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón

5 alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; y G-CSF; hidroxuurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nitroso; hidroxuurea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase la patente de Estados Unidos N° 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

4.2. Proceso para fabricar formas farmacéuticas

10 Las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente (por ejemplo, mezclado directo) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando al producto la forma de la presentación deseada (por ejemplo, mediante compactación tal como compactación por rodillos). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por medio de técnicas acuosas o no acuosas estándar.

15 Una forma farmacéutica proporcionada en el presente documento puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente como anteriormente y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento puede realizarse utilizando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio o gelatina.

20 Tal como se describe en el presente documento, los ingredientes activos y los excipientes se mezclan directamente y se cargan en, por ejemplo, una cápsula, o se comprimen directamente dando comprimidos. Una forma farmacéutica mezclada directamente puede ser más ventajosa que una compactada (por ejemplo, compactada por rodillo) en determinados casos, ya que el mezclado directo puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden venir provocados por partículas de ingredientes presentes en el aire durante la fabricación utilizando el proceso de compactación.

25 Las formulaciones de mezclado directo pueden ser ventajosas en determinados casos porque requieren una única etapa de mezclado, la del ingrediente activo y los excipientes, antes de procesarse para dar la forma farmacéutica final, por ejemplo un comprimido o una cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas o polvo en el aire al mínimo, mientras que los procesos de compactación por rodillos pueden ser propensos a producir polvo. En el proceso de compactación por rodillos, el material compactado a menudo se muele dando partículas más pequeñas para su posterior procesamiento. La operación de molienda puede producir cantidades significativas de partículas en el aire, ya que el propósito de esta etapa de fabricación es reducir el tamaño de partícula de los materiales. El material molido se mezcla con otros ingredientes antes de producir la forma farmacéutica final.

30 Para determinados ingredientes activos, en particular para un compuesto con baja solubilidad, el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce a un polvo fino para ayudar a aumentar la velocidad de solubilización del ingrediente activo. El aumento en la velocidad de solubilización a menudo es necesario para que el ingrediente activo se absorba eficazmente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para que los polvos finos se mezclen directamente y se carguen en cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferentemente determinadas características que hagan que los ingredientes sean adecuados para el proceso de mezclado directo. Los ejemplos de dichas características incluyen, pero sin limitación, características de flujo aceptables. Por lo tanto, en una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de, y composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características que hagan que la mezcla resultante sea adecuada para el proceso de mezclado directo, por ejemplo buenas características de flujo. Tal como se describe en el presente documento, una formulación de comprimido de mezcla en seco es la forma preferida de preparar los comprimidos proporcionados en el presente documento.

4.2.1. Cribado

35 El proceso para fabricar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferentemente la selección del ingrediente activo y el o los excipientes. Por ejemplo, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros. Por ejemplo, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz con aberturas de aproximadamente 200 micrómetros a aproximadamente 400 micrómetros. Por ejemplo, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micrómetros. Dependiendo del o de los ingredientes utilizados, las aberturas del tamiz varían. Por ejemplo, los disgregantes y los aglutinantes se pasan a través de aberturas de aproximadamente 430 micrómetros a aproximadamente 750 micrómetros, de aproximadamente 600 micrómetros a aproximadamente 720 micrómetros, o de aproximadamente 710 micrómetros. Los lubricantes generalmente se pasan a través de aberturas más pequeñas, por ejemplo, un tamiz de aproximadamente 150 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros. Por ejemplo, el lubricante se pasa a través de una abertura de tamiz de aproximadamente 210 micrómetros.

4.2.2. Premezclado

Después de cribar los ingredientes, el excipiente y el ingrediente activo se mezclan en un mezclador de difusión. Por ejemplo, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 50 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 45 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 40 minutos, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. Por ejemplo, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 15 minutos.

Cuando se utiliza más de un excipiente, los excipientes pueden mezclarse en un mezclador de tambor durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, o durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 minutos, antes de mezclarlos con el ingrediente activo.

4.2.3. Compactación por rodillos

Tal como se describe en el presente documento, la premezcla puede hacerse pasar opcionalmente a través de un compactador de rodillos con un molino de martillos conectado a la descarga del compactador.

4.2.4. Mezclado final

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

4.2.5. Formación de comprimidos

La mezcla de formulación puede procesarse en comprimidos (por ejemplo, mediante compactación, compresión o moldeo) dando el comprimido de tamaño y forma deseados utilizando, por ejemplo, una prensa para comprimidos u otro equipo de formación de comprimidos convencional y técnicas estándar.

4.2.6. Encapsulamiento

La mezcla de formulación también se puede encapsular opcionalmente en la cubierta de cápsula del tamaño deseado utilizando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa para comprimidos giratoria.

4.3. Kits

También se describen paquetes o kits farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento. Un ejemplo de un kit comprende una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, el uso o la venta para administración a seres humanos.

4.4. Composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento, prevención y gestión

En el presente documento se proporcionan composiciones para el uso en procedimientos de tratamiento, prevención y/o gestión de determinadas enfermedades o trastornos.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, los trastornos relacionados con PDE4, TNF α , AMPc y/o angiogénesis e incluyen enfermedades o trastornos tales como diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades pulmonares, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inmunológicas. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, inflamación y varias formas de la misma, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor que incluye, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("DM") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesión del SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), tuberculosis y trastornos relacionados, trastornos relacionados con PDE4/TNF α , enfermedades infecciosas y otras diversas enfermedades y trastornos.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, víricas, genéticas, alérgicas, de la piel y autoinmunitarias. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, artritis, VIH, hepatitis, acné, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, dematomiositis, fibrosis quística, liquen plano, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión posisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injerto, enfermedad

autoinmunitaria, espondilitis reumatoide, enfermedad de Behcet, dermatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, rosácea, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, sarcoidosis, daño por radiación, cáncer, asma, uveítis o lesión alveolar hiperóxica.

5 En una forma de realización, la enfermedad es psoriasis. En otra forma de realización, la psoriasis es psoriasis en placas.

En otra forma de realización, la enfermedad es artritis. En otra forma de realización, la artritis es artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa aguda.

10 En otra forma de realización, la enfermedad es una enfermedad de la piel. En otra forma de realización, la enfermedad de la piel es acné, dermatitis o dermatomiositis. En otra forma de realización, la dermatitis es dermatitis atópica o dermatitis de contacto.

15 En otra forma de realización, la enfermedad es colitis ulcerosa.

En otra forma de realización, la enfermedad es la enfermedad de Behcet.

20 En otra forma de realización, la enfermedad es la enfermedad de Crohn.

En otra forma de realización, la enfermedad es sarcoidosis. En otra forma de realización, la sarcoidosis es sarcoidosis cutánea crónica.

25 En otra forma de realización, la enfermedad es la uveítis.

En otra forma de realización, la enfermedad es rosácea.

En otra forma de realización, la enfermedad es liquen plano.

30 También se describen en el presente documento procedimientos para tratar, prevenir y/o gestionar otras diversas enfermedades o trastornos utilizando las composiciones y las formulaciones proporcionadas en el presente documento. A continuación se describen ejemplos de otras enfermedades o trastornos.

35 Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos Nº 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al., en varias publicaciones de patente de Estados Unidos de Zeldis, incluidas las publicaciones Nº 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (tratamiento del síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (tratamiento de varios tipos de cáncer) y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (tratamiento de enfermedades mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre de 2004.

40 Los ejemplos específicos de cáncer incluyen, pero sin limitación, cánceres de la piel, tales como melanoma; cáncer de ganglio linfático; de mama; de cuello uterino; de útero; del tracto gastrointestinal; de pulmón; de ovario; de próstata; de colon; de recto; de boca; de cerebro; de cabeza y cuello; de garganta; de testículos; de riñón; de páncreas; de hueso; de bazo; de hígado; de vejiga; de laringe; de fosas nasales y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de la sangre y de la médula ósea, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas y mielocíticas. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para tratar, prevenir o gestionar tumores primarios o metastásicos.

50 Otros cánceres incluyen, pero sin limitación, neoplasia maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de pronóstico malo, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal de Dukes C y D, carcinoma colorrectal no resecable, carcinoma hepatocelular metastásico, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda de cariotipo, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma cutáneo de linfocitos B, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluido, pero sin limitación, el melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno con derrame pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiomasarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a hormonas, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular no resecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de próstata andrógeno-independiente, cáncer de próstata no metastásico en estadio IV dependiente de andrógenos, cáncer de próstata insensible a hormonas, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma folicular de tiroides, carcinoma medular de tiroides y leiomioma. Por ejemplo, el cáncer es metastásico. Por ejemplo, el cáncer es refractario o resistente a la quimioterapia o la radiación.

5 Por ejemplo, las enfermedades o trastornos son varias formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluidas las leucemias que son recidivantes, refractarias o resistentes, tal como se describe en la publicación de Estados Unidos N° 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

10 El término "leucemia" se refiere a neoplasias malignas de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser recidivante, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "recidivante" se refiere a una situación en la que los pacientes que han tenido una remisión de la leucemia después de la terapia vuelven a tener células de leucemia en la médula y una disminución de las células sanguíneas normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, incluso después de un tratamiento intensivo, tienen células leucémicas residuales en la médula.

15 Tal como se describe en el presente documento, las enfermedades o trastornos son varios tipos de linfomas, incluido el linfoma no de Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que aparecen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmunitario, incluidos ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Los ejemplos de NHL incluyen, pero sin limitación, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso poco diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas escindidas (DSCCL), linfoma folicular y cualquier tipo de linfoma de células del manto que se puede observar con el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico y de la zona del manto).

25 Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades víricas, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroideas, enfermedades neovasculares de la retina y rubeosis (neovascularización del ángulo). Los ejemplos específicos de las enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por angiogénesis no deseada, incluyen, pero sin limitación, artritis, endometriosis, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, endotoxemia, síndrome de choque tóxico, osteoartritis, replicación de retrovirus, emaciación, meningitis, fibrosis inducida por sílice, fibrosis inducida por asbesto, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada a tumor maligno, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de delección 5q.

35 Los ejemplos de dolor incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero sin limitación, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea y dolor posoperatorio.

40 Los ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero sin limitación, dolor asociado a quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis y dolor miofascial.

45 Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero sin limitación, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central posapoplejía, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posapoplejía, neuropatía luética y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

50 Tal como se utiliza en este documento, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significan un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes síntomas: dolor, ya sea espontáneo o evocado, incluidas la alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que generalmente no es doloroso) y la hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que generalmente es solo levemente doloroso); dolor que es desproporcionado con respecto al evento incitante (por ejemplo, años de dolor grave después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una única distribución de nervios periféricos; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anormalidades en el crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

60 Los ejemplos de DM y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de patente de Estados Unidos N° 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, DM atrófica (seca), DM exudativa (húmeda), maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidea (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (PED) y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

65

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por crecimientos excesivos de la epidermis, acné y arrugas.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, incluidos, pero sin limitación, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratoderma palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar y queratosis en estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verruga senil, verruga plana senil, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a 10 verruga seborreica, verruga senil o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: pápulas, placas, espículas o nódulos de apariencia rugosa, escamosos y eritematosos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina 15 denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal de célula a célula, infiltrados inflamatorios densos y prevalencia pequeña de carcinomas de célula escamosa.

20 Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero sin limitación, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluidos, pero sin limitación, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trélat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas en los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, 25 carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (PCR), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome del nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular y acantosis nigricans (AN).

30 Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación: hipertensión pulmonar primaria (HPP); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); HPP familiar; HPP esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (HAP); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión 35 pulmonar funcional de clases I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o secundaria a, disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastínica, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad vascular del colágeno, cardiopatía congénita, infección vírica por VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, 40 respiración alterada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolocapilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus, incluido lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomas capilar pulmonar.

45 Los ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas y cáncer de pulmón.

50 Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero sin limitación, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopicum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, 55 *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.* y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos, tales como, pero sin limitación, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.* y *Theileria ssp.* también están incluidos. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, 60 ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocerciasis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causadas por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2006/0188475, publicada el 24 de agosto de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin 65 limitación, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevados, ataxia-telangiectasia, síndrome del linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM,

deleciones de la cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de subclases de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.

5 Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y otros trastornos neuroinmunológicos tales como el síndrome de Tourette, delirio o alteraciones de la conciencia que se producen a lo largo de un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o deficiencias discretas de la memoria que se producen en ausencia de otras deficiencias del sistema nervioso central.

15 Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluyen, pero sin limitación, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome posconmoción cerebral, contusión y laceración cerebral, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, LME (lesión de la médula espinal) completa, LME incompleta, LME aguda, LME subaguda, LME crónica, síndrome de la médula espinal central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome de la médula espinal anterior, síndrome de cono medular, síndrome de la cola de caballo, choque neurogénico, choque espinal, alteración del nivel de conciencia, cefalea náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteraciones de la conducta, déficit cognitivo y convulsiones.

25 Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, todas las formas de afecciones que implican aterosclerosis, incluyendo reestenosis después de intervención vascular, tal como angioplastia, colocación de endoprótesis vascular, aterectomía e injerto. Las formas de intervención vascular incluyen enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitación, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), angioplastia transluminal percutánea carotídea (ATP), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implante de endoprótesis vascular, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. La tabla siguiente proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento:

35

Arteria	Regiones del cuerpo suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Se divide en arterias gástricas, esplénicas y hepáticas izquierdas
Carótida común	Cuello
Ilíaca común	Se divide en arterias ilíacas internas y externas
Coronaria	Corazón
Femoral profunda	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Cuello y regiones externas de la cabeza
Ilíaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colon descendente, recto y pared pélvica
Carótida interna	Cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina.
Gástrica izquierdo	Esófago y estomago
Sacra media	Sacro

Arteria	Regiones del cuerpo suministradas
Ovárica	Ovarios
Del arco palmar	Mano
Peritoneal	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Tibial posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo.
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Cubital	Antebrazo

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, 5 terrores nocturnos, sonambulismo, trastorno alimentario del sueño y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero sin limitación, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar crónico, dolor musculoesquelético, artritis, radiculopatía, dolor asociado con cáncer, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor visceral, dolor de vejiga, pancreatitis crónica, neuropatías (diabéticas, posherpéticas, traumáticas o inflamatorias) y trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, bradiquinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación del movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de la sinucleína; atrofas multisistémicas; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la neurona motora con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de patología Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloidea; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; distonía-parkinsonismo ligado al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores de distonía; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); traumatismo del SNC y mioclono.

Los ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación de Estados Unidos N° 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, hemoglobinopatía, anemia falciforme y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de células CD34+.

Los ejemplos de tuberculosis (TB) y trastornos relacionados incluyen, pero sin limitación, los descritos en la publicación PCT N° WO 2010/093588, publicada el 9 de febrero de 2010. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación, TB pulmonar y TB extrapulmonar (lesiones de TB remotas) tales como, pero sin limitación, TB genitourinaria (por ejemplo, TB renal), meningitis tuberculosa, TB militar, peritonitis tuberculosa, pericarditis tuberculosa, linfadenitis tuberculosa, TB de huesos y articulaciones, TB gastrointestinal y TB del hígado. También se describen en el presente documento procedimientos para tratar, prevenir y/o gestionar los síntomas asociados con la TB. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, tos, disnea, linfadenopatía hilar, atelectasia segmentaria, inflamación de los ganglios, atelectasia lobular, cavitación pulmonar, fiebre, cefalea constante, náuseas, somnolencia, estupor, coma, rigidez en el cuello, debilidad y malestar general.

Los trastornos relacionados con la TB a menudo incluyen otras infecciones por micobacterias, cuyos síntomas se parecen a los de la TB. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, trastornos provocados por complejo *M. avium* (MAC; *M. avium* y *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopy*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae*, y complejo *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*). Los ejemplos de trastornos provocados por estas micobacterias incluyen, pero sin limitación, enfermedades pulmonares, linfadenitis, enfermedades cutáneas, heridas e infecciones por cuerpos extraños. También se describe en el presente documento el tratamiento, la prevención y/o la gestión de otras enfermedades granulomatosas. Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen, pero sin limitación: enfermedades provocadas por agentes infecciosos tales como histoplasmosis, criptococosis, esquistosomiasis y leishmaniasis; enfermedades provocadas por reacciones alérgicas tales como beriliosis; enfermedades provocadas por agentes no infecciosos tales como neumonía por aspiración y reacción a cuerpos extraños; enfermedades

provocadas genéticamente tales como la enfermedad granulomatosa crónica; y enfermedades de causas desconocidas tales como sarcoidosis, la enfermedad de Crohn y fiebre por arañazo de gato.

5 Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero sin limitación, los descritos en los documentos WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedades de resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción injerto contra huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto de miocardio; apoplejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, 10 espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica y otras afecciones artríticas, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión posisquémica, malaria, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad 15 fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmunitaria, daños por radiación y lesión alveolar hiperóxica; infecciones víricas, tales como las provocadas por los virus del herpes; conjuntivitis vírica; o dermatitis atópica.

20 En otras formas de realización, el uso de formulaciones, composiciones o formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular como adyuvantes de vacuna, particularmente adyuvantes de vacuna anticancerosa, tal como se describe en la publicación de Estados Unidos N^o 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007, también está abarcado. Estas formas de realización también se refieren a los usos de las composiciones, las formulaciones o las formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros diversos 25 usos, tales como la reducción o la desensibilización de reacciones alérgicas.

5. Ejemplos

30 Las formas de realización proporcionadas en el presente documento pueden entenderse más completamente mediante referencia a los ejemplos siguientes. Se pretende que estos ejemplos sean ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, pero no son de ninguna manera limitantes.

5.1. Formulación del núcleo

35 La tabla 1 ilustra una formulación en lotes y una formulación de administración oral para una porción del núcleo que contiene el Compuesto A.

Tabla 1

Nombre comercial	Nombre común	Porcentaje en peso
Compuesto A		10,00%
316, Fast-Flo®	Lactosa monohidratada	60,00%
Avicel® PH-102	Celulosa microcristalina	26,25%
Ac-Di-Sol®	Croscarmelosa sódica	3,00%
	Estearato de magnesio	0,75%
		100,0%

40 La formulación del núcleo se preparó de acuerdo con el porcentaje en peso proporcionado anteriormente. En la tabla, el valor del Compuesto A supone la potencia del 100% p/p. El peso de entrada real se ajustó dependiendo de la pureza asignada y el contenido de agua. La lactosa se ajustó para mantener el peso del lote.

5.2. Formulaciones de recubrimiento

5.2.1. Formulación de recubrimiento 1

50 Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Poli(alcohol vinílico)	40,0	40,0	40,0
Macrogol/PEG 3350	20,2	20,2	20,2
Talco	14,8	14,8	14,8
Dióxido de titanio	24,6	12,13	22,99
Óxido de hierro rojo	0,4	1,22	1,18
Óxido de hierro amarillo	-	11,65	0,43
Óxido de hierro negro	-	-	0,4

5.2.2. Formulación de recubrimiento 2 (Ejemplo de referencia)

5 Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Lactosa monohidratada	33,0	33,0	31,0
Hipromelosa 6cP	31,0	31,0	31,0
Macrogol/PEG 3350	5,0	5,0	5,0
Triacetina	4,0	4,0	4,0
Dióxido de titanio	26,5	12,47	26,0
Óxido de hierro rojo	0,5	2,1	1,7
Óxido de hierro amarillo	-	12,43	0,6
Óxido de hierro negro	-	-	0,7

5.2.3. Formulación de recubrimiento 3 (Ejemplo de referencia)

15 Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 4 siguiente:

Tabla 4

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Polidextrosa FCC	26,0	26,0	26,0
Hipromelosa 15cP	31,0	31,0	31,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodextrina	5,0	5,0	5,0
Triglicéridos de cadena media	2,0	2,0	2,0
Dióxido de titanio	28,5	14,47	26,0
Óxido de hierro rojo	0,5	2,1	1,7
Óxido de hierro amarillo	-	12,43	0,6
Óxido de hierro negro	-	-	0,7

20 5.2.4. Formulación de recubrimiento 4 (Ejemplo de referencia)

Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 5 siguiente:

25

Tabla 5

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Polidextrosa FCC	26,0	26,0	26,0
Hipromelosa 15cP	31,0	31,0	31,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodextrina	5,0	5,0	5,0
Dióxido de titanio	30,5	16,47	28,0
Óxido de hierro rojo	0,5	2,1	1,7
Óxido de hierro amarillo	-	12,43	0,6
Óxido de hierro negro	-	-	0,7

5.2.5. Formulación de recubrimiento 5 (Ejemplo de referencia)

5

Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 6 siguiente:

Tabla 6

10

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Polidextrosa FCC	26,0	26,0	26,0
Hipromelosa 15cP	31,0	31,0	31,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodextrina	5,0	5,0	5,0
Triacetina	4,0	4,0	4,0
Dióxido de titanio	26,5	12,47	24,0
Óxido de hierro rojo	0,5	2,1	1,7
Óxido de hierro amarillo	-	12,43	0,6
Óxido de hierro negro	-	-	0,7

5.2.6. Formulación de recubrimiento 6 (Ejemplo de referencia)

15

Se prepararon tres formulaciones de recubrimiento, que tienen color rosa, marrón y beis, respectivamente, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 7 siguiente:

Tabla 7

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
Polidextrosa FCC	13,0	13,0	13,0
Hipromelosa 15cP	44,0	44,0	44,0
Talco	7,0	7,0	7,0
Maltodextrina	5,0	5,0	5,0
Triglicéridos de cadena media	4,0	4,0	4,0
Dióxido de titanio	26,5	12,47	24,0
Óxido de hierro rojo	0,5	2,1	1,7
Óxido de hierro amarillo	-	12,43	0,6
Óxido de hierro negro	-	-	0,7

20 5.3. Formulación de comprimidos (núcleo + recubrimiento)

Se preparó una formulación de comprimidos completa, que incluye núcleo y recubrimiento, utilizando los ingredientes enumerados en la tabla 8 siguiente:

Ingrediente (% p/p)	Rosa	Marrón	Beis
<u>Núcleo</u>			
Compuesto A	10,00	10,00	10,00
Lactosa monohidrato (316, Fast-Flo®)	60,00	60,00	60,00
Celulosa microcristalina (Avicel® PH-102)	26,25	26,25	26,25
Croscarmelosa sódica (Ac-di-sol®)	3,00	3,00	3,00
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75
Total	100	100	100
<u>Recubrimiento</u>			
Poli(alcohol vinílico)	40,00	40,00	40,00
Macrogol/PEG 3350	20,20	20,20	20,20
Talco	14,80	14,80	14,80
Dióxido de titanio	24,60	12,13	22,99
Óxido de hierro rojo	0,40	1,22	1,18
Óxido de hierro amarillo	-	11,65	0,43
Óxido de hierro negro	-	-	0,40
Total	100	100	100

5.4. Estabilidad de la formulación

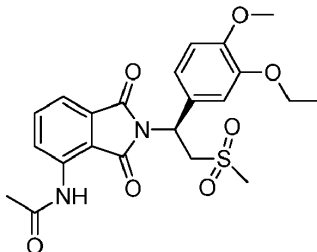
5 Los comprimidos se recubrieron con diferentes formulaciones de color basadas en el poli(alcohol vinílico). (Véase la sección 5.3 anterior). Se aplicó recubrimiento de color para lograr un aumento de peso del 4% de las formulaciones del núcleo. Para algunos de los comprimidos, el recubrimiento se continuó con una suspensión de recubrimiento transparente para lograr un objetivo del 1% de aumento de peso (es decir, un total del 5% de aumento de peso). Los comprimidos se dispusieron en cámaras de estabilidad de plato abierto en condiciones de temperatura y humedad
10 aceleradas (40 °C/75% de HR) para evaluar los cambios de color.

No se observó descoloramiento en los comprimidos después de 24 horas, 48 horas y 72 horas. Se observó una leve matidez en el color en los comprimidos recubiertos con recubrimientos de color y transparentes después de 72 horas. Los resultados indican que la formulación descrita en la sección 5.3 anterior, con o sin recubrimiento transparente,
15 tiene una estabilidad adecuada, particularmente con respecto a los cambios de color.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

5 (A) compuesto A:



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 5% al 25% en peso de la composición total; un material de carga; un disgregante y un lubricante,

10 en la que el material de carga comprende lactosa monohidratada en una cantidad del 50% al 65% en peso de la composición total; y

(B) una formulación de recubrimiento que comprende poli(alcohol vinílico).

15 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el poli(alcohol vinílico) está presente en una cantidad del 35% al 45% en peso de la formulación de recubrimiento total.

20 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, comprendiendo la composición además celulosa como material de carga, en la que opcionalmente la celulosa está presente en una cantidad del 10% al 50% en peso de la composición total.

25 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el disgregante es croscarmelosa, en la que opcionalmente la croscarmelosa está presente en una cantidad del 2% al 8% en peso de la composición total.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el lubricante es estearato de magnesio, en la que opcionalmente el estearato de magnesio está presente en una cantidad del 0,25% al 5% de la composición total.

30 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la formulación de recubrimiento comprende uno o más excipientes adicionales, en la que el excipiente es un agente de recubrimiento, un aglutinante, un lubricante, un agente estabilizante, un plastificante, un adhesivo, un deslizante, un diluyente o una combinación de los mismos.

35 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el excipiente es polietilenglicol, en la que opcionalmente el polietilenglicol está presente en una cantidad del 20% al 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

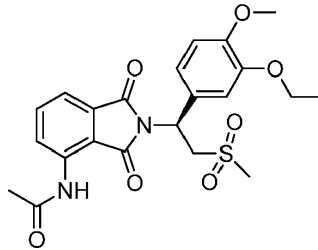
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que el excipiente es talco, en la que opcionalmente el talco está presente en una cantidad del 10% al 15% en peso de la formulación de recubrimiento total.

40 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que los excipientes son uno o más agentes colorantes, en la que opcionalmente los agentes colorantes están presentes en una cantidad del 25% al 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

45 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición es un comprimido que comprende:

(A) una composición del núcleo, comprendiendo la composición del núcleo:

(i) compuesto A



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad del 10% en peso de la composición del núcleo total;

- 5 (ii) lactosa monohidratada en una cantidad del 60% en peso de la composición del núcleo total;
- (iii) celulosa microcristalina en una cantidad del 26,25% en peso de la composición del núcleo total;
- 10 (iv) croscarmelosa en una cantidad del 3% en peso de la composición del núcleo total; y
- (v) estearato de magnesio en una cantidad del 0,75% en peso de la composición del núcleo total; y
- (B) una formulación de recubrimiento, comprendiendo la formulación de recubrimiento:
- 15 (i) poli(alcohol vinílico) en una cantidad del 40% en peso de la formulación de recubrimiento total;
- (ii) polietilenglicol en una cantidad del 20% en peso de la formulación de recubrimiento total;
- 20 (iii) talco en una cantidad del 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y
- (iv) una mezcla de agentes colorantes en una cantidad del 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

25 11. Una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o gestión de una enfermedad o trastorno en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 10, siendo la enfermedad o trastorno psoriasis, artritis, dermatitis, acné, dermatomiositis, colitis ulcerosa, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, uveítis, rosácea o liquen plano.

30 12. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en la que la psoriasis es psoriasis de tipo placa.

13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en la que la artritis es artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa aguda.

35 14. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en la que la dermatitis es dermatitis atópica o dermatitis de contacto.

15. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en la que la sarcoidosis es sarcoidosis cutánea crónica.