

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 524**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012** **PCT/US2012/054990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13040120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012** **E 12766778 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020** **EP 2765993**

54 Título: **Formulaciones de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

14.09.2011 US 201161534841 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BOERSEN, NATHAN;
LEE, WAI, YIP;
HUI, HO-WAH y
KURTULIK, PAUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 803 524 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-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

1. CAMPO

- 5 Se proporcionan aquí formulaciones y formas de dosificación de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico. También se proporcionan aquí métodos para usar las formulaciones y las formas de dosificación.

2. ANTECEDENTES

- 10 Las sustancias farmacéuticas generalmente se administran como parte de una formulación en combinación con uno o más agentes que cumplen funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Las formas de dosificación de diversos tipos se pueden hacer mediante el uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Como excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas de muchas maneras diferentes, por ejemplo solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, conservación, coloración, saborizante, etc. Las propiedades que comúnmente se consideran al formular una sustancia farmacéutica activa incluyen
- 15 biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración, y estabilidad de la forma de dosificación. Debido a las propiedades variables de la sustancia farmacéutica activa que se va a formular, las formas de dosificación típicamente requieren excipientes farmacéuticos que se adapten de manera única a la sustancia farmacéutica activa para lograr propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

- 20 La {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico ("Compuesto A") es un compuesto novedoso con actividad antiinflamatoria en desarrollo clínico para el tratamiento de una variedad de afecciones inflamatorias crónicas. Farmacológicamente, el Compuesto A bloquea la degradación del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) mediante la inhibición de la enzima fosfodiesterasa tipo IV (PDE4), lo que da como resultado un aumento de cAMP en las células que expresan PDE4, incluyendo monocitos, células T y neutrófilos. Los datos del ensayo enzimático usando la enzima PDE4 purificada de
- 25 células monocíticas humanas U937 indican que el Compuesto A tiene una IC₅₀ de PDE4 de 100 nM (50 ng/ml). El Compuesto A y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patente U.S. nº 2010/0129363. El Compuesto A también se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la Publicación de Patente U.S. nº 2010/0168475.

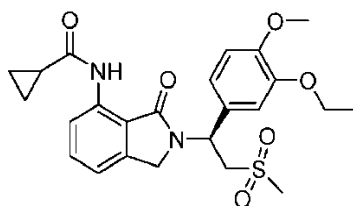
- 30 Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, el Compuesto A es útil en el tratamiento, prevención y/o manejo de diversas enfermedades o trastornos. Sin embargo, el Compuesto A es poco soluble; de este modo, existe la necesidad de formas de dosificación del Compuesto A que tengan propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

- 35 Se ha demostrado en monos que administrar una dispersión sólida amorfa usando una cápsula dio alrededor de 3,5 veces la exposición en comparación con la forma cristalina. Una formulación de comprimido puede disgregarse rápidamente, aumentando la línea de tiempo para la absorción. Los polímeros pueden ayudar a mantener la sobresaturación, aumentando aún más la línea de tiempo para la absorción. Una formulación de comprimido con baja friabilidad también puede ayudar a disminuir el astillado y la pérdida de ingrediente farmacéutico activo durante el recubrimiento con película. Véase, por ejemplo, Puri V., Dantuluri A.K. y Bansal A.K., "Investigation of Atypical Dissolution Behavior of an Encapsulated Amorphous Solid Dispersion", *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2011) 100(6):2460-8.
- 40

El documento WO 2011/059931 A2 describe una nanosuspensión oral que comprende {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y excipientes poliméricos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

3. SUMARIO

- 45 Se proporcionan aquí formas de dosificación oral que comprenden: 1) una dispersión sólida amorfa de {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico ("Compuesto A") de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un polímero hidrófilo; y 2) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

5 en las que la dispersión consiste en de 15% a 25% en peso del compuesto de fórmula (I) y de 75% a 85% en peso de polímero hidrófilo; y

en las que la forma de dosificación comprende de 33% a 67% en peso de la dispersión; y

en las que la forma de dosificación comprende 24% en peso de celulosa microcristalina.

También se describen aquí métodos para tratar, manejar o prevenir enfermedades y afecciones tales como, pero sin limitarse a, 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, lesión del SNC, aterosclerosis, un trastorno del sueño, hemoglobinopatía, anemia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad viral, una enfermedad genética, una enfermedad alérgica, una enfermedad bacteriana, una enfermedad neovascular ocular, una enfermedad neovascular coroidea, una enfermedad neovascular retiniana, y rubeosis, usando el Compuesto A, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en las formas de dosificación descritas aquí.

3.1. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra una gráfica de la dureza de la estabilidad de la formulación del comprimido para una forma de dosificación oral del Compuesto A.

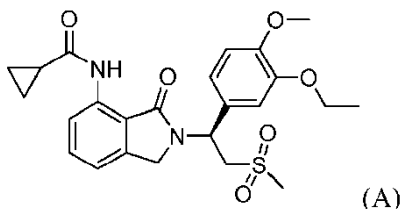
La Figura 2 muestra el perfil de disolución de formulación de comprimido para una forma de dosificación oral del Compuesto A preparada usando el envase de Al/Al.

La Figura 3 muestra el perfil de disolución de formulación de comprimido para una forma de dosificación oral del Compuesto A preparada sin envasado protector.

La Figura 4 muestra el perfil de disolución de la formulación de comprimido para una forma de dosificación oral del Compuesto A preparada usando el envase de Al/Al en los puntos de tiempo inicial, 3 meses y 12 meses.

3.2. DEFINICIONES

Como se usa aquí, la expresión "Compuesto A" se refiere a la {2-[(1S)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico enantioméricamente pura. Sin estar limitados por la teoría, se cree que el Compuesto A es (S)-N-(2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etil)-3-oxoisoindol-4-il)ciclopropanocarboxamida, que tiene la siguiente estructura:



(A)

Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de alrededor de 20 por ciento en peso, más preferiblemente menos de alrededor de 10 por ciento en peso, incluso más preferiblemente menos de alrededor de 5 por ciento en peso, y lo más preferible menos de alrededor de 3 por ciento en peso del compuesto.

Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición

- estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de alrededor de 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de alrededor de 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferible más de alrededor de 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de alrededor de 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.
- 10 Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “enantioméricamente pura” significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.
- Como se usa aquí, a menos que se especifique lo contrario, la expresión “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa aquí, incluye, pero no se limita a, sales de restos ácidos o básicos de talidomida. Los restos básicos son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos.
- 15 Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucurónico, sacárico, isonicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, o pamoico (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, o nítrico. Los compuestos que incluyen un resto amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los restos químicos que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales son sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio, o hierro.
- 20 Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término “solvato” significa un compuesto proporcionado aquí 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.
- 30 Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “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 no se limitan a, 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 la talidomida que incluyen restos de -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂.
- 35 Como se usan aquí, y a menos que se indique lo contrario, las expresiones “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 puede conferir a ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como la absorción, la duración de la acción, o el 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 no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y poliéter aminas.
- 40 Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “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 la absorción, la duración de la acción, o el 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 no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres de alcoxiaciloxi, ésteres alquilacilaminoalquilo, y ésteres de colina.
- 45 Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “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 la absorción, la duración de la acción, o el 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 no se limitan a, alquilamidas inferiores, amidas de α -aminoácidos, alcoxiacilamidas, y alquilaminoalquilcarbonilamidas.
- 50 Como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, la expresión “tratar”, “tratando” y “tratamiento” contemplan una acción que ocurre mientras un paciente padece la enfermedad o trastorno específico, lo que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno, o retarda o ralentiza la progresión de la enfermedad o trastorno.
- 55

Como se usan aquí, y a menos que se especifique lo contrario, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a la prevención del inicio, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de la misma. Los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” contemplan una acción que ocurre antes de que un paciente comience a sufrir la enfermedad o trastorno específico, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

Como se usan aquí, y a menos que se indique lo contrario, los términos “manejar”, “manejando” y “manejo” abarcan la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno específico en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o el alargamiento del 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.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, la expresión “alrededor de”, cuando se usa en relación con dosis, cantidades o porcentaje en peso de ingredientes de una composición o una forma de dosificación, significa dosis, cantidad o porcentaje en peso que es reconocido por aquellos de pericia normal en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente al obtenido a partir de la dosis, cantidad o porcentaje en peso especificado. Específicamente, la expresión “alrededor de” contempla una dosis, cantidad o porcentaje en peso dentro de 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,5% o 0,25% de la dosis, cantidad, o porcentaje en peso especificado.

Como se usa aquí, y a menos que se especifique lo contrario, el término “estable”, cuando se usa en relación con una formulación o una forma de dosificación, significa que el ingrediente activo de la formulación o forma de dosificación permanece solubilizado durante un período de tiempo específico, y no se degrada o agrega o modifica significativamente de otro modo (por ejemplo, según lo determinado, por ejemplo, por HPLC).

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan aquí formas farmacéuticas de dosificación oral de {2-[(1*S*)-1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (“Compuesto A”), o un profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de la misma. En otras realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí exhiben propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Dichas propiedades incluyen, pero no se limitan a, disgregación rápida, baja friabilidad, facilidad de ensayo, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para fabricación, disolución y biodisponibilidad, y/o estabilidad. También se describen aquí kits que comprenden composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas aquí. También se describen aquí métodos para tratar, manejar y/o prevenir una enfermedad o afección, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica o una forma de dosificación proporcionada aquí.

Dado que se contempla que el Compuesto A se administre como una dispersión sólida amorfa, es crítico aumentar el plazo de absorción, ya que el ingrediente farmacéutico activo puede sobresaturarse en los medios gastrointestinales. La formulación del comprimido puede disgregarse rápidamente, disminuyendo el tiempo que tarda el ingrediente farmacéutico activo en disolverse y aumentando el tiempo de absorción.

Sin estar limitado por una teoría particular, la combinación de un fármaco en un polímero con una temperatura de transición vítrea más alta ayuda a estabilizar el fármaco amorfo en una dispersión sólida, lo que a su vez ayuda a inhibir la cristalización. Sin embargo, a menudo se requiere una gran concentración de polímero para estabilizar el fármaco amorfo. Por lo tanto, los comprimidos fabricados usando dispersiones sólidas amorfas son generalmente débiles, tienen friabilidades altas, y pueden gelificarse al entrar en contacto con un medio acuoso debido a la alta concentración del polímero. Sin estar limitados por una teoría particular, las formas de dosificación oral proporcionadas aquí pueden estabilizar el Compuesto A, que es un compuesto poco soluble, en una dispersión sólida amorfa usando un polímero hidrófilo. En una realización, la forma de dosificación oral es un comprimido.

En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral proporcionadas aquí comprenden dureza y disolución mejoradas para comprimidos preparados usando una dispersión sólida amorfa. Según la invención, las formas de dosificación oral proporcionadas aquí comprenden comprimidos que contienen una dispersión sólida amorfa del Compuesto A que tiene una disgregación rápida y baja friabilidad. De acuerdo con la invención, la dispersión sólida amorfa comprende el Compuesto A en un polímero hidrófilo tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), polivinilpirrolidona (PVP), o hidroxipropilcelulosa (HPC), PVP VA64, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros de Eudragit, poliacetato de vinilo, Polyox, Soluplus, o polietilenglicol. En ciertas realizaciones, la dispersión sólida amorfa se puede preparar por diversos métodos, tales como liofilización, secado por pulverización, moldeo en disolvente, enfriamiento de la masa fundida, o extrusión de la masa fundida en caliente. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación oral proporcionadas aquí comprenden además una combinación diluyente de diferentes grados de celulosa microcristalina y manitol.

4.1. Composiciones y formas de dosificación

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas proporcionadas aquí pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gel), comprimidos oblongos, comprimidos, trociscos, pastillas, dispersiones, y supositorios, conteniendo cada uno de los cuales una cantidad determinada de un ingrediente activo como un polvo o en gránulos, una disolución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos, comprimidos oblongos, y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral preferida. En algunas realizaciones, la formulación está en forma de un comprimido.

En las realizaciones, se proporciona aquí una dispersión sólida oral del Compuesto A que comprende la dispersión del Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y 2) un polímero hidrófilo en las cantidades proporcionadas aquí. En ciertas realizaciones, la dispersión sólida amorfa se prepara por extrusión de la masa fundida en caliente, liofilización, secado por pulverización, moldeo en disolvente, o enfriamiento de la masa fundida. En algunas realizaciones, el polímero hidrófilo de la dispersión es hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, o hidroxipropilcelulosa. En una realización, el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa.

En las realizaciones, la dispersión consiste en alrededor de 15% a alrededor de 25% en peso del Compuesto A y de alrededor de 75% a alrededor de 85% en peso de polímero hidrófilo. En algunas realizaciones, dicha dispersión consiste en alrededor de 15% en peso del Compuesto A y alrededor de 85% en peso de polímero hidrófilo.

En la realización, se proporcionan aquí formas de dosificación oral que comprenden la dispersión sólida del Compuesto A proporcionado aquí y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que las formas de dosificación comprenden 24% en peso de celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el vehículo o excipiente de la forma de dosificación oral se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, estearato de calcio, crospovidona, alcohol polivinílico, estearato de magnesio, lactosa anhidra, dióxido de silicio, fructosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y sus combinaciones.

En las realizaciones, las formas de dosificación oral comprenden la dispersión en una cantidad de alrededor de 33% a alrededor de 67% en peso de la forma de dosificación total. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral comprende la dispersión en una cantidad de alrededor de 33% en peso de la forma de dosificación total.

En ciertas realizaciones, el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende de alrededor de 5 a alrededor de 10 por ciento en peso del peso total de la composición. En otra realización, el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende alrededor de 5 por ciento en peso del peso total de la composición.

En las realizaciones, el vehículo o excipiente es celulosa microcristalina. Las formas de dosificación descritas aquí comprenden celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 5% a alrededor de 40%, alrededor de 10% a 30%, alrededor de 15% a 25%, o alrededor de 10% a 20% en peso de la forma de dosificación total. La celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor de 10%, alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 35%, o alrededor de 40% en peso de la forma de dosificación total. Por ejemplo, la celulosa microcristalina puede estar presente en una cantidad de alrededor de 25% en peso de la forma de dosificación total. En las realizaciones, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad de alrededor de 24% en peso de la forma de dosificación total.

En ciertas realizaciones, la celulosa microcristalina usada en conexión con las formas de dosificación proporcionadas aquí es una mezcla de una celulosa microcristalina de grado de máxima compactabilidad (por ejemplo, Ceolus KG-1000, que tiene una mayor relación de longitud a diámetro), y una celulosa microcristalina de diferente grado que tiene una forma de partícula más esférica y opcionalmente un tamaño de partícula más grande (por ejemplo, Avicel PH-102). En alguna realización, la celulosa microcristalina de grado de compactabilidad máxima está presente en una cantidad de alrededor de 1% a 10%, alrededor de 5% a alrededor de 15%, alrededor de 10% a alrededor de 20%, alrededor de 15% a alrededor de 25%, alrededor de 20% a alrededor de 30%, alrededor de 25% a alrededor de 35%, o alrededor de 30% a alrededor de 40% en peso de la forma de dosificación total, y la porción restante de la celulosa microcristalina consiste en celulosa microcristalina de un grado de compactabilidad más bajo.

En ciertas realizaciones, el vehículo o excipiente comprende manitol. En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí comprenden manitol en una cantidad de alrededor de 20% a alrededor de 60%, alrededor de 25% a alrededor de 50%, alrededor de 30% a alrededor de 40%, o alrededor de 35% a alrededor de 40% en peso de la forma de dosificación total.

En ciertas realizaciones, el vehículo o excipiente comprende un disgregante tal como, pero no se limita a, croscarmelosa de sodio. En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí comprenden croscarmelosa de sodio en una cantidad de alrededor de 1% a alrededor de 20%, alrededor de 3% a alrededor de

15%, alrededor de 3% a alrededor de 7%, o alrededor de 5% a alrededor de 10% en peso de la forma de dosificación total.

5 En ciertas realizaciones, el vehículo o excipiente comprende un lubricante tal como, pero no se limita a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceite vegetal, aceite mineral, PEG y SLS. En una realización, el lubricante es estearato de calcio. En algunas realizaciones, las formas de dosificación proporcionadas aquí comprenden estearato de calcio en una cantidad de alrededor de 0,1% a alrededor de 3%, alrededor de 0,3% a alrededor de 2%, alrededor de 0,5% a alrededor de 1,5%, o alrededor de 0,7% a alrededor de 1% en peso de la forma de dosificación total.

10 En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación oral que comprende una dispersión sólida amorfa del Compuesto A; celulosa microcristalina; manitol; un disgregante; y un lubricante. En una realización, el disgregante es croscarmelosa de sodio. En otra realización, el lubricante es estearato de calcio.

15 En una realización, se proporciona aquí una forma de dosificación oral que consiste en alrededor de 5% en peso del Compuesto A y alrededor de 28% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (que juntos comprenden la dispersión que puede ser una dispersión sólida amorfa y que opcionalmente puede prepararse por extrusión de la masa fundida en caliente); alrededor de 24% en peso de celulosa microcristalina; alrededor de 36% en peso de manitol; alrededor de 5% en peso de croscarmelosa de sodio; y alrededor de 1% en peso de estearato de calcio o estearato de magnesio. En una realización, alrededor de 10% en peso a alrededor de 24% en peso de celulosa microcristalina en dicha forma de dosificación oral consiste en una celulosa microcristalina de grado de compactabilidad máxima (por ejemplo, Ceolus KG-1000, que tiene una mayor relación de longitud a diámetro), mientras que el alrededor de 14% en peso restante de celulosa microcristalina es de un grado diferente que tiene una forma de partícula más esférica y opcionalmente un tamaño de partícula más grande (por ejemplo, Avicel PH-102).

20 En algunas realizaciones, debido a que es típico obtener el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, con una pureza menor que 100%, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas aquí pueden definirse como composiciones, formulaciones, o formas de dosificación 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.

25 En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que incluyen un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 por ciento) es ampliamente aceptado en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular la vida útil, es decir, 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. De este modo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia, ya que la humedad y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte, y uso de formulaciones.

30 Las composiciones farmacéuticas anhidras deben prepararse y almacenarse de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas realizaciones, las composiciones anhidras se envasan usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos o similares, recipientes de dosis unitarias, envases de blíster y envases de tiras.

35 A este respecto, también se describe aquí un método para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo mediante la mezcla del ingrediente activo y un excipiente en condiciones anhidras o de baja humedad/humedad, en la que los ingredientes están sustancialmente libres de agua. El método puede incluir además envasar la formulación sólida anhidra o no higroscópica en condiciones de baja humedad. Al usar tales 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

40 En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí composiciones y formas de dosificación del Compuesto A, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se proporciona aquí, que pueden comprender además uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y condiciones y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. El compuesto A, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y viceversa.

55 Los segundos compuestos activos específicos que pueden estar contenidos en las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas aquí varían dependiendo de la indicación específica a tratar, prevenir o manejar.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo del cáncer, los segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicina; aclarrubicina; hidroclicloruro de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antrammina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; hidroclicloruro de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidroclicloruro de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucilo; ciolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; hidroclicloruro de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; hidroclicloruro de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; hidroclicloruro de eflornitina; elsamitricina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidroclicloruro de epirubicina; erbulozol; hidroclicloruro de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; hidroclicloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidina; fostriecina sódica; gemcitabina; hidroclicloruro de gemcitabina; hidroxiurea; hidroclicloruro de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; ioplatino; irinotecán; hidroclicloruro de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; hidroclicloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidroclicloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidroclicloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; hidroclicloruro de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamina; ormaplatino; oxisurano; paclitaxel; pegaspargasa; peliomina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; hidroclicloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfirimina; prednimustina; hidroclicloruro de procarbazona; puomicina; hidroclicloruro de puomicina; pirazofurina; riboprina; safingol; hidroclicloruro de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato de sodio; esparsomicina; hidroclicloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; taxotere; tegafur; hidroclicloruro de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidroclicloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; 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; e hidroclicloruro de zorrubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amido; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breffato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotril; calfofina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshdrodidemina B; deslorelina; dexametazona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; 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; hidroclicloruro de fluorodaunorrubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imatinib (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplactol; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa interferón leucocitario; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuporelina; levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; maitansina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa;

metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, 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-acetildinalina; benzamidas N-sustituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrido; nitrolina; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloreto de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señales; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; talimustina; metoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalano sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timpopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; torentina; toremifeno; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricitiribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina stimalamer.

Aun otros segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a, 2-metoxiestradiol, telomestatina, inductores de apoptosis en células de mieloma múltiple (tales como, por ejemplo, TRAIL), estatinas, semaxanib, ciclosporina, etanercept, doxiciclina, bortezomib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalano, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotere, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato sódico de estramustina (Emcyt®), sulindaco, y etopósido.

En otra realización, los ejemplos de segundos agentes específicos según las indicaciones a tratar, prevenir o manejar se pueden encontrar en las siguientes referencias: patentes U.S. nºs 6.281.230 y 5.635.517; publicaciones U.S. nºs 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0154880, 2006/0122228, y 2005/0143344; y solicitud provisional U.S. nº 60/631.870.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo del dolor incluyen, pero no se limitan a, sustancias terapéuticas convencionales usadas 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 inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, ketamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otras sustancias terapéuticas encontradas, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 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, pentonin, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolaco (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofeno, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona

(Desyrel®), bupropiona (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, ketamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofeno, tizanidina, y fenoxibenzamina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador a la luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona 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 antiangiogénesis, o una combinación de los mismos. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purlitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, estaño etiopurpurina, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihidroxi-16,17-1-metiletilidenbis(oxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona, latanoprost (véase la Patente U.S. n° 6.225.348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes U.S. n°s 6.218.369 y 6.015.803), genisteína, genistina, 6'-O-Mal genistina, 6'-O-Ac genistina, daidzeína, daidzina, 6'-O-Mal daidzina, 6'-O-Ac daidzina, gliciteína, glicitina, 6'-O-Mal glicitina, biocanina A, formononetina (Patente U.S. n° 6.001.368), acetónido de triamcinolona, dexametasona (Patente U.S. n° 5.770.589), talidomida, glutatona (Patente U.S. n° 5.632.984), factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento transformante b (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechn Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant, e implante RETISERT (Bausch & Lomb).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, α -hidroxiácidos, antibióticos, colágeno, toxina botulínica, interferón, esteroides, y agentes inmunomoduladores. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 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.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, la prevención y/o el manejo de la hipertensión pulmonar y los trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores de los canales de calcio, vasodilatadores, análogos de la prostaciclina, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes hipolipemiantes, inhibidores de tromboxano, y otras sustancias terapéuticas que se sabe que reducen la tensión arterial pulmonar. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glicósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como la prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina I₂ (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentano (Tracleer®), amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafilo (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartán (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxina, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecán, metotrexato, taxotere, irinotecán, capecitabina, cisplatino, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorubicina liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biacina, busulfano, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina, y gemcitabina.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxicloroquina, proguanilo, atovaquona, azitromicina, suramina, pentamidina, melarsoprol, nifurtimox, benznidazol, anfotericina B, compuestos de antimonio pentavalente (por ejemplo, estiboglucuronato de sodio), interferón gamma, itraconazol, una combinación de promastigotes muertos y BCG, leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprima, y sulfametoxazol.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no se limitan a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no se limitan a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos potenciadores inmunológicos tales como, pero no se limitan a, levamisol e isoprinosina; productos biológicos tales como, pero no se limitan a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas, e interferones; hormonas tales como, pero no se limitan a, tiroidea; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no se limitan a, estimuladores de células 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 virales y tumorales).

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de la dopamina, tal como, pero no se limita a, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de la MAO, tal como, pero no se limita a, iproniazida, clorgilina, fenelzina, e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no se limita a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de la colinesterasa, tal como, pero no se limita a, 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, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, y demecario; un agente antiinflamatorio, tal como, pero no se limita a, 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 mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no se limitan a, 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.

Los ejemplos de segundos agentes activos que pueden usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, antihipertensivos, anticonvulsivos, agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, amantadina, y otros agentes conocidos o convencionales usados en pacientes con lesión/daño del SNC y síndromes relacionados. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero no se limitan a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, 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 mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, endometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; 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 no se limita a, manitol, furosemda, glicerol, y urea.

Los ejemplos de un segundo agente activo que puede usarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiarrítmico, un agente bloqueante de los canales de sodio, un inhibidor selectivo del mediador inflamatorio, un agente opiáceo, un segundo compuesto inanimomodulador, un agente de combinación, y otros agentes conocidos o convencionales usados en la terapia del sueño. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontin, oxicontin, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, dihidrocloruro de pramipexol, ropinorol, hidroclicloruro de amantadina, hidroclicloruro de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de meostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxima, endrofonio, piridostigmina, demecario, 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 mofetilo, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofeno, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileutón, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, 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, tropisetrón, y una mezcla de los mismos.

Los ejemplos de segundos agentes activos que se pueden usar para el tratamiento, prevención y/o manejo de la hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo IL-II recombinante ("rIL2") e IL-2 de la viruela del canario), IL-10, IL-12 e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-la e interferón gamma-lb; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; hidroxí urea; HEMOXIN™ (NIPRISAN™; véase Patente de los Estados Unidos de América nº 5.800.819); antagonistas del canal de Gardos tales como clotrimazol y derivados de triaril metano; Deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de sangre tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

4.2. Procedimiento para obtener formas de dosificación

Las formas de dosificación proporcionadas aquí pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos 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, mezcla directa) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto en la presentación deseada (por ejemplo, compactación tal como compactación por rodillos). Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Una forma de dosificación proporcionada aquí puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente como antes y/o un agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosificación proporcionadas aquí puede realizarse usando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio, o gelatina.

En algunas realizaciones, los ingredientes activos y los excipientes se mezclan directamente y se cargan en, por ejemplo, una cápsula, o se comprimen directamente en comprimidos. Una forma de dosificación mezclada directa puede ser más ventajosa que una compacta (por ejemplo, compactada por rodillo) en ciertos casos, ya que el mezclamiento directo puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden ser causados por partículas de ingredientes en el aire durante la fabricación usando el procedimiento de compactación.

Las formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos casos, debido a que requieren solo una etapa de mezclamiento, la del ingrediente activo y excipientes, antes de procesarse en la forma de dosificación final, por ejemplo comprimido o cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas o polvo en el aire al mínimo, mientras que los procedimientos de compactación por rodillos pueden ser propensos a producir polvo. En el procedimiento de compactación por rodillos, el material compactado a menudo se muele en 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 en la fabricación es reducir el tamaño de partícula de los materiales. El material molido se mezcla entonces con otros ingredientes antes de fabricar la forma de dosificación final.

Para ciertos 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 efectivamente en el tubo digestivo. Sin embargo, para que los polvos finos se mezclen directamente y se carguen en cápsulas, los excipientes deben proporcionar preferiblemente ciertas características que hagan que los ingredientes sean adecuados para el procedimiento de mezcla directa. Los ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. Por lo tanto, en una realización, se proporciona aquí el uso de, y composiciones que comprenden, excipientes que pueden proporcionar características, que hacen que la mezcla resultante sea adecuada para el procedimiento de mezcla directa, por ejemplo buenas características de flujo. Una formulación de comprimido de mezcla seca es la forma preferida de obtener los comprimidos proporcionados aquí.

4.2.1. Tamizado

El procedimiento para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferiblemente el tamizado del ingrediente activo y el o los excipientes. Por ejemplo, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz que tiene aberturas de alrededor de 200 micrómetros a alrededor de 750 micrómetros. Por ejemplo, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz con aberturas de alrededor de 200 micrómetros a alrededor de 400

micrómetros. Por ejemplo, el ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz que tiene aberturas de alrededor de 300 a alrededor de 400 micrómetros. Dependiendo del o de los excipientes usados, las aberturas del tamiz varían. Por ejemplo, los disgregantes y aglutinantes se hacen pasar a través de aberturas de alrededor de 430 micrómetros a alrededor de 750 micrómetros, de alrededor de 600 micrómetros a alrededor de 720 micrómetros, o alrededor de 710 micrómetros. Los lubricantes generalmente se hacen pasar a través de aberturas más pequeñas, por ejemplo alrededor de 150 micrómetros a alrededor de 250 micrómetros de tamiz. Por ejemplo, el lubricante se hace pasar a través de una abertura de tamiz de alrededor de 210 micrómetros.

4.2.2. Premezclamiento

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

Cuando se usa más de un excipiente, los excipientes pueden mezclarse en una batidora durante alrededor de 1 minuto a alrededor de 20 minutos, o durante alrededor de 5 minutos a alrededor de 10 minutos, antes de mezclarlos con el ingrediente activo.

4.2.3. Compactación por rodillos

La premezcla se puede hacer pasar opcionalmente a través de un compactador de rodillos con un molino de martillos conectado a la descarga del compactador.

4.2.4. Mezcla final

Cuando se usa un lubricante, por ejemplo estearilfumarato de sodio, el lubricante se mezcla con la premezcla al final del procedimiento para completar la composición farmacéutica. Este mezclamiento adicional es de alrededor de 1 minuto a alrededor de 10 minutos, o de alrededor de 3 minutos a alrededor de 5 minutos.

4.2.5. Encapsulamiento

La mezcla de formulación se encapsula entonces opcionalmente en la cubierta de cápsula del tamaño deseado usando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa rotatoria de comprimidos.

4.2.6. Formación de comprimidos

La mezcla de formulación también puede comprimirse (por ejemplo, mediante compactación, compresión, o moldeo) en el comprimido de tamaño y forma deseada usando, por ejemplo, una prensa para comprimidos u otro equipo de comprimidos convencional y técnicas estándar.

4.3. Kits

También se describen envases o kits farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas de dosificación proporcionadas aquí. Un ejemplo de un kit comprende una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación la cual refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para la administración humana.

4.4. Métodos de tratamiento, prevención y manejo

Se describen aquí métodos para tratar, prevenir y/o manejar ciertas enfermedades o trastornos usando las formulaciones, composiciones o formas de dosificación proporcionadas aquí.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, cáncer, trastornos asociados con la angiogénesis, dolor que incluye, pero no se limita a, síndrome de dolor regional complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con el asbesto, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos del SNC, lesiones 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 TNF α , y otras diversas enfermedades y trastornos.

Los ejemplos de cáncer y afecciones precancerosas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes U.S. n. 6.281.230 y 5.635.517 de Muller et al, en diversas publicaciones de patentes U.S. de Zeldis, que incluyen los números de publicación 2004/0220144A1, publicada el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome Mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicada el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicada el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen los descritos en el documento WO 2004/103274, publicado el 2 de diciembre de 2004.

Ciertos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tal como melanoma; ganglio linfático; mama; cuello uterino; útero; tubo digestivo; pulmón; ovario; próstata; colon; recto; boca; cerebro; cabeza y cuello; garganta; testículos; riñón; páncreas; hueso; bazo; hígado; vejiga; laringe; fosas nasales; y cánceres relacionados con el SIDA. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de la sangre y la médula ósea, tal como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo leucemias linfoblásticas, mielógenas, linfocíticas, y mielocíticas. Los compuestos proporcionados aquí pueden usarse para tratar, prevenir o manejar tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres incluyen, pero no se limitan a, neoplasia maligna avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral maligno de mal pronóstico, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal en estadios C y D de Dukes, carcinoma colorrectal irresecable, 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 células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular de grado bajo, melanoma metastásico (melanoma localizado, incluyendo, pero no sin limitarse a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de derrame pleural maligno, 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 reseado, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata independiente de andrógenos, cáncer de próstata cáncer de próstata no metastásico de 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.

En una realización, las enfermedades o trastornos son diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloblástica aguda, incluyendo las leucemias que son recurrentes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación U.S. nº 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006.

El término “leucemia” se refiere a neoplasias malignas de los tejidos formadores de sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, y leucemia mieloblástica aguda. La 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 tienen un retorno de las células de leucemia en la médula y una disminución de las células sanguíneas normales. La expresión “refractaria 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.

Las enfermedades o trastornos pueden ser diversos tipos de linfomas, incluyendo linfoma no Hodgkin (NHL). El término “linfoma” se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. “NHL” se refiere a la proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, incluyendo ganglios linfáticos, médula ósea, bazo, hígado, y tubo digestivo. Los ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso pobremente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de células pequeñas escindidas (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que se puede ver bajo el microscopio (linfoma nodular, difuso, blástico, y de la zona del manto).

Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con, o caracterizados por, angiogénesis no deseada incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades genéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades bacterianas, enfermedades neovasculares oculares, enfermedades neovasculares coroides, 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 no se limitan a, 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 malignidad, accidente cerebrovascular, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria, y síndrome de supresión 5q.

Los ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente U.S. nº 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005. Los tipos específicos de dolor incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mixto de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, cefalea, y dolor post-operatorio.

Los ejemplos de dolor nocirreceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendinitis, y dolor miofascial.

Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS tipo I, CRPS tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido simpáticamente, causalgia, atrofia ósea de Sudeck, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, dolor relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión de la médula espinal, dolor central posterior al accidente cerebrovascular, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor posterior al accidente cerebrovascular, neuropatía luética, y otras afecciones neuropáticas dolorosas tales como las inducidas por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se usan aquí, las expresiones “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: dolor, ya sea espontáneo o provocado, incluyendo alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que generalmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que generalmente es levemente doloroso); dolor que es desproporcionado con el evento de incitación (por ejemplo, años de dolor intenso después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una única distribución nerviosa periférica; y la desregulación autónoma (por ejemplo, edema, alteración del flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociada con cambios tróficos de la piel (anomalías en el crecimiento del cabello y las uñas y ulceración cutánea).

Los ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación de patente U.S. nº 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD atrófica (seca), MD 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).

Los ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosis y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis, el acné, y las arrugas.

Como se usa aquí, el término “queratosis” se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de sobrecrecimientos circunscritos de la capa córnea, que incluye, pero no se limita a, queratosis actínica, queratosis seborreica, queratoacantoma, queratosis folicular (enfermedad de Darier), queratosis folicular invertida, queratodermia palmoplantar (PPK, queratosis palmar y plantar), queratosis pilar, y queratosis de estuco. La expresión “queratosis actínica” también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verrugas seniles, verrugas planas seniles, queratosis solar, queratodermia, o queratoma. La expresión “queratosis seborreica” también se refiere a verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de células basales. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aspecto rugoso, escamoso, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos sobre las superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, orejas, cuello, piernas y tórax), excrecencias de queratina denominadas cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, léntigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión anormal de células, infiltrados inflamatorios densos, y prevalencia pequeña de carcinomas de células escamosas.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados por sobrecrecimientos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualquier afección, enfermedad o trastorno marcado por la presencia de sobrecrecimientos de la epidermis, incluyendo, pero sin limitarse a, infecciones asociadas con el virus del papiloma, queratosis arsenicales, signo de Leser-Trelat, disqueratoma verrugoso (WD), tricostasis espinulosa (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas de los nudillos, melanoacantoma cutáneo, poroqueratosis, psoriasis, carcinoma de células escamosas, papilomatosis confluyente y reticulada (CRP), acrocordones, cuerno cutáneo, enfermedad de Cowden (síndrome de hamartoma múltiple), dermatosis papulosa nigra (DPN), síndrome de nevo epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Los ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Los ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (PPH); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar precapilar; hipertensión arterial pulmonar (PAH); hipertensión de la arteria pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases funcionales I a IV; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada con, o como consecuencia de, 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 por virus del VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada por el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de la coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conjuntivo, lupus, incluyendo lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis, o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los ejemplos de trastornos relacionados con el asbesto incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redondeada, masas fibróticas, y cáncer de pulmón.

Los ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, las descritas en la publicación U.S. nº 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no sin limitarse a, *P. falcifarum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*, *L. braziliensis*, *T. Gondii*, *B. microti*, *B. divergens*, *B. coli*, *C. parvum*, *C. cayetanensis*, *E. histolytica*, *I. belli*, *S. mansoni*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. También están englobados otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos, tales como, pero no se limitan a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria ssp.* Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, anquilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfáticas, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis, y dermatitis causadas por esquistosomas animales.

Los ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la solicitud U.S. nº 11/289.723, presentada el 30 de noviembre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina desaminasa, deficiencia de anticuerpos con Igs normales o elevados, ataxia-telangiectasia, síndrome de linfocitos desnudos, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, supresiones de la cadena pesada de Ig, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia selectiva de la subclase de IgG, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome de Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.

Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 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 trastornos en la conciencia que se producen durante un corto período de tiempo, y trastorno amnésico, o alteraciones discretas de la memoria que ocurren en ausencia de otras alteraciones del sistema nervioso central.

Los ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, incluyendo, pero no sin limitarse a, lesión cerebral primaria, lesión cerebral secundaria, lesión cerebral traumática, lesión cerebral focal, lesión axonal difusa, lesión en la cabeza, conmoción cerebral, síndrome post-conmoción cerebral, contusión cerebral y laceración, hematoma subdural, hematoma epidérmico, epilepsia postraumática, estado vegetativo crónico, LME completa, LME incompleta, LME aguda, LME subaguda, LME crónica, síndrome del cordón central, síndrome de Brown-Sequard, síndrome del cordón anterior, síndrome del cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, alteración del nivel de conciencia, cefalea, náuseas, emesis, pérdida de memoria, mareos, diplopía, visión borrosa, labilidad emocional, trastornos del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, deterioro del comportamiento, déficit cognitivo, y convulsiones.

Otras enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades virales, genéticas, alérgicas, y autoinmunes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, VIH, hepatitis, síndrome disneico del adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, fibrosis quística, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome septicémico, lesión por reperfusión post-isquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto frente a hospedante, rechazo de injerto, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, daño por radiación, cáncer, asma, o lesión alveolar hiperóxica.

Los ejemplos de aterosclerosis y afecciones relacionadas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de afecciones relacionadas con la aterosclerosis, incluyendo la restenosis después de la intervención vascular, tal como la angioplastia, la colocación de endoprótesis vasculares, la aterectomía, y el injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan aquí, incluyendo las enfermedades del sistema

cardiovascular y renal, tales como, pero sin limitarse a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (PCI), angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), angioplastia transluminal percutánea carotídea (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implante de endoprótesis vascular, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias ilíaca, femoral o poplítea, e intervención quirúrgica usando injertos artificiales impregnados.

5

La siguiente tabla proporciona una lista de las principales arterias sistémicas que pueden necesitar tratamiento:

Arteria	Áreas corporales suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálica	Cabeza, cuello y brazo
Celíaca	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	Regiones de cuello y cabeza externa
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	Regiones de cuello y regiones internas de la cabeza
Ilíaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrica izquierda	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Peronea	Gemelo
Poplítea	Rodilla
Tibial posterior	Gemelo
Pulmonar	Pulmones
Radial	Antebrazo
Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colon ascendente y transversal

Arteria	Áreas corporales suministradas
Testicular	Testículos
Ulnar	Antebrazo

Los ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, trastorno alimentario relacionado con el sueño, y sueño disfuncional asociado con afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas. Las afecciones neurológicas o inflamatorias crónicas incluyen, pero no se limitan a, 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, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, la bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; marcha parkinsoniana; congelación de movimiento; depresión; memoria defectuosa a largo plazo, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofas múltiples del sistema; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebelosa; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de la neurona motora con características parkinsonianas; demencia con cuerpos de Lewy; trastornos de la patología tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos de patología amiloidea; defecto cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelosa SCA-3; distonía-parkinsonismo ligada 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 no se limitan a, los descritos en la publicación U.S. nº 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia falciforme, y cualquier otro trastorno relacionado con la diferenciación de las células CD34+.

Los ejemplos de tuberculosis (TB) y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la publicación PCT nº WO 2010/093588, publicada el 9 de febrero de 2010. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, TB pulmonar y TB extrapulmonar (lesiones de TB remotas) tales como, pero no se limitan a, 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 aquí métodos para tratar, prevenir y/o manejar los síntomas asociados con la TB. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tos, disnea, linfadenopatía hilar, atelectasia segmentaria, hinchazón 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 incluyen a menudo otras infecciones por micobacterias, cuyos síntomas se parecen a los de la tuberculosis. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos causados por complejo de *M. avium* (MAC; *M. avium* y *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopy*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae*, y complejo de *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*). Los ejemplos de trastornos causados por estas micobacterias incluyen, pero no se limitan a, enfermedades pulmonares, linfadenitis, enfermedades cutáneas, heridas, e infecciones por cuerpos extraños. También se describe aquí el tratamiento, prevención y/o manejo de otras enfermedades granulomatosas. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: enfermedades causadas por agentes infecciosos, tales como histoplasmosis, criptococo, esquistosomiasis, y leishmaniasis; enfermedades causadas por reacciones alérgicas, tales como beriliosis; enfermedades causadas por agentes no infecciosos, tales como neumonía por aspiración y reacción de cuerpos extraños; enfermedades causadas genéticamente, tal como enfermedad granulomatosa crónica; y enfermedades de causas desconocidas, tales como sarcoidosis, enfermedad de Crohn, y fiebre por arañazo de gato.

Los ejemplos de trastornos relacionados con TNF α incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO 98/03502 y WO 98/54170. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome disneico del adulto; enfermedades de resorción ósea tales como artritis; hipercalcemia; reacción de injerto frente a hospedante; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperusión; infarto de miocardio; accidente cerebrovascular; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, y otras afecciones artríticas, choque séptico, septicemia, choque endotóxico, enfermedad de injerto frente a hospedante, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en el SIDA; trastornos tales como choque séptico, septicemia, choque endotóxico, choque

hemodinámico, y síndrome de septicemia, lesión por reperfusión post-isquémica, malaria, infección por micobacterias, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, afecciones oncogénicas o cancerosas, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como las causadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

También se describe aquí el uso de formulaciones, composiciones o formas de dosificación proporcionadas aquí en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacunas, particularmente adyuvantes de vacunas contra el cáncer, como se describe en la Publicación U.S. nº 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007. Estos ejemplos también se refieren a los usos de las composiciones, formulaciones o formas de dosificación proporcionadas aquí en combinación con vacunas para tratar o prevenir el cáncer o enfermedades infecciosas, y otros usos diversos tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

5. Ejemplos

Las realizaciones proporcionadas aquí pueden entenderse más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Se pretende que estos ejemplos sean ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas aquí, pero no son de ninguna manera limitantes.

5.1. Formulación de un comprimido de dosificación de Compuesto A

La Tabla 1 ilustra una formulación discontinua y una formulación de dosificación oral para una dispersión sólida amorfa del Compuesto A.

Tabla 1

Nombre comercial	Nombre común	Porcentaje en peso
Formulación de comprimido		
Ceolus KG-1000*	Celulosa microcristalina*	10,0%
Avicel PH-102	Celulosa microcristalina	14,3%
Parateck M200	Manitol	36,4%
Ac-Di-Sol	Croscarmelosa sódica	5,0%
	Estearato de calcio†	1,0%
	Formulación de masa fundida caliente	<u>33,3%</u>
		100,0%
Formulación de masa fundida caliente		
	Compuesto A	15,0%
Methocel E3 LV	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>85,0%</u>
		100,0%

* Celulosa microcristalina de grado de máxima compactabilidad.

† Se puede usar estearato de magnesio en la alternativa.

Se preparó una dispersión sólida amorfa del Compuesto A en HPMC como un polvo extruido fundido en caliente molido, después se mezcló en seco con los excipientes y vehículos restantes.

5.2. Estabilidad de la formulación

La estabilidad acelerada se evaluó a temperatura ambiente, 40°C/75% HR y 50°C/80% HR. Se tomaron muestras para pruebas de dureza, ensayo y disolución a los 1 y 3 meses.

Como se muestra en la Figura 1, no hubo disminución de la dureza a temperatura ambiente con el tiempo. Como se representa en las Figuras 2 y 4, en comprimidos con envase protector, se liberó sustancialmente todo el ingrediente farmacéutico activo en 10 minutos, y no hubo cambios en la disolución con el tiempo hasta un período de 1 año, incluso en condiciones aceleradas. Como se muestra en la Figura 3, también se observó un perfil de estabilidad sustancialmente similar (hasta 3 meses) en comprimidos sin envase protector.

Como se ilustra en la Tabla 2, aunque el ensayo mostró una disminución de aproximadamente 5% para todas las condiciones, la pureza permaneció constante en 99,6% para todas las condiciones.

Tabla 2

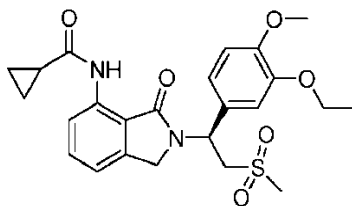
Tiempo (Semanas)	RT	40°C / 75%	50°C / 80%
0	108,4%	108,4%	108,4%
4	109,3%	107,9%	106,7%
12	104,1%	103,8%	103,2%

Estos resultados muestran que las formulaciones proporcionadas aquí tienen una estabilidad adecuada para usos clínicos y de otro tipo, que cumplen los criterios deseados de alta dureza (>70 N) y disgregación rápida (<10 min). Usando el envase de Al-Al, no se observó ningún cambio en la disolución o pureza del ingrediente farmacéutico activo ("Compuesto A"), lo que indica una formulación estable por extrusión de la masa fundida en caliente.

La combinación única de excipientes en la formulación ayuda a darle al comprimido propiedades de baja friabilidad y rápida disgregación. Sin limitarse a una teoría particular, Ceolus KG-1000 puede desempeñar un papel importante en la creación de las propiedades mostradas por la formulación, debido a su alta compactabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral que comprende: 1) una dispersión sólida amorfa de un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un polímero hidrófilo; y 2) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

en la que la dispersión consiste de 15% a 25% en peso del compuesto de fórmula (I) y de 75% a 85% en peso de polímero hidrófilo; y

en la que la forma de dosificación comprende de 33% a 67% en peso de la dispersión; y

en la que la forma de dosificación comprende 24% en peso de celulosa microcristalina.

2. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la dispersión sólida amorfa se prepara por extrusión de la masa fundida en caliente, liofilización, secado por pulverización, moldeo con disolvente, o enfriamiento brusco de la masa fundida.

3. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de polivinilo, o polietilenglicol.

4. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo es hidroxipropilmetilcelulosa.

5. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que el vehículo o excipiente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, estearato de calcio, crospovidona, alcohol polivinílico, estearato de magnesio, lactosa anhidra, dióxido de silicio, fructosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, y sus combinaciones.

6. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación consiste en 5% en peso del compuesto de fórmula (I).

7. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la dispersión consiste en 15% en peso del compuesto de fórmula (I) y 85% en peso de polímero hidrófilo.

8. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación consiste en 33% en peso de la dispersión.

9. La forma de dosificación oral de la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación consiste en 5% en peso del compuesto de fórmula (I) y 28% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, que juntos comprenden la dispersión; 24% en peso de celulosa microcristalina; 36% en peso de manitol; 5% en peso de croscarmelosa de sodio; y 1% en peso de estearato de calcio o estearato de magnesio.

10. La forma de dosificación oral de la reivindicación 2 o 9, en la que la dispersión sólida amorfa se prepara por extrusión de la masa fundida en caliente.

11. La forma de dosificación oral de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además un segundo agente activo, en la que el segundo agente activo es cloroquina, quinina, quinidina, pirimetamina, sulfadiazina, doxiciclina, clindamicina, mefloquina, halofantrina, primaquina, hidroxiclороquina, 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 bacilo Calmette-Guerin (BCG), leucovorina, corticosteroides, sulfonamida, espiamicina, IgG (serología), trimetoprima, y sulfametoxazol.

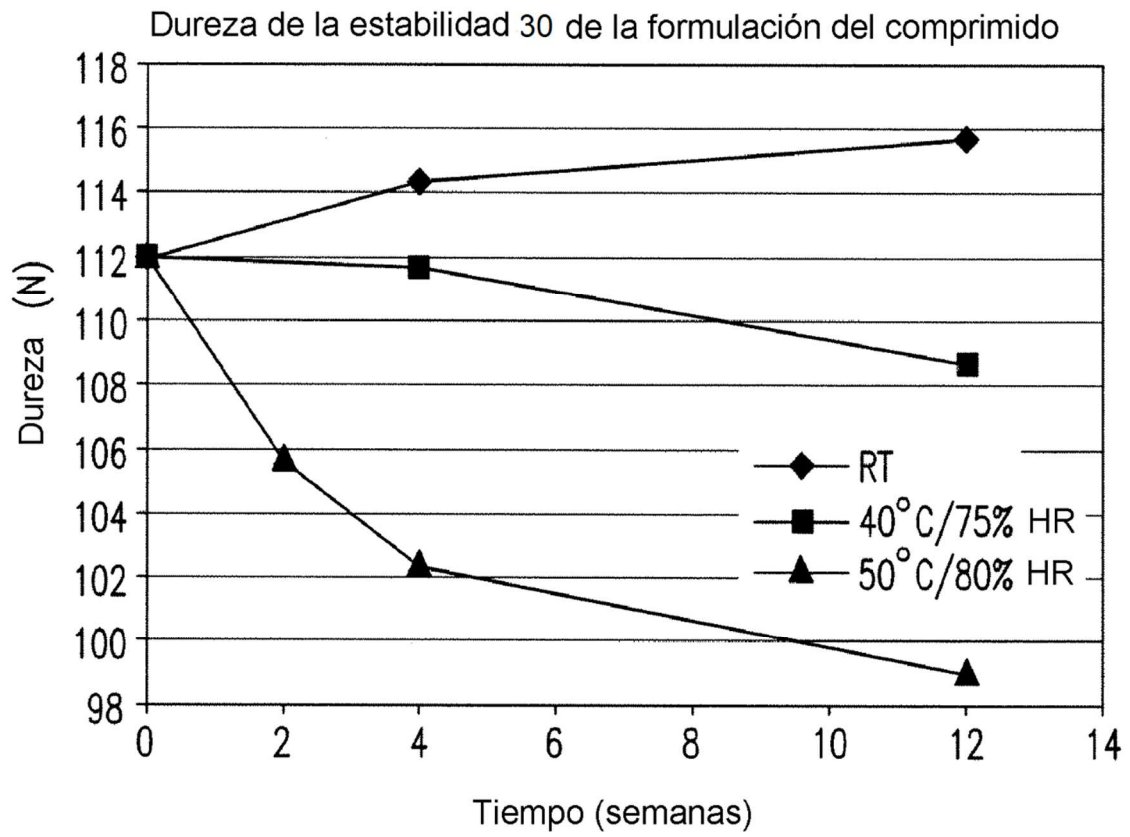


FIG. 1

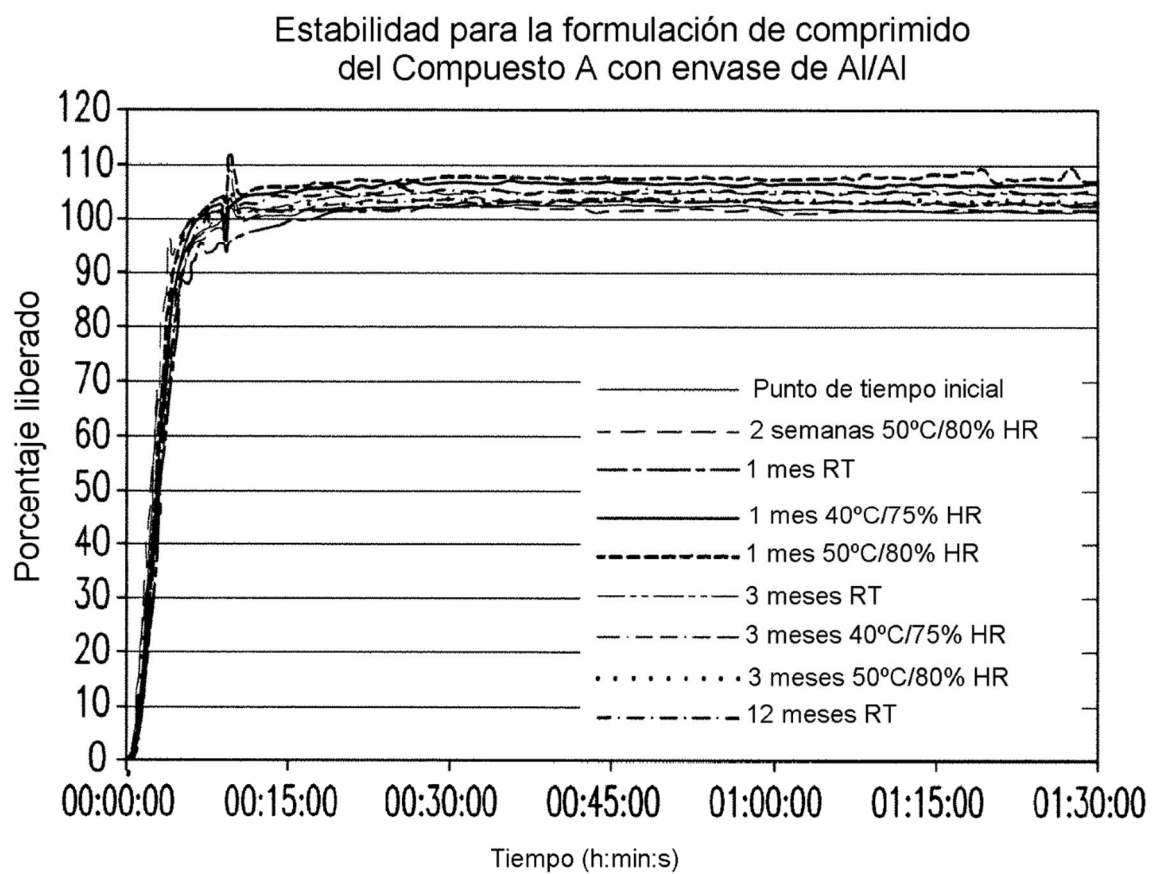


FIG. 2

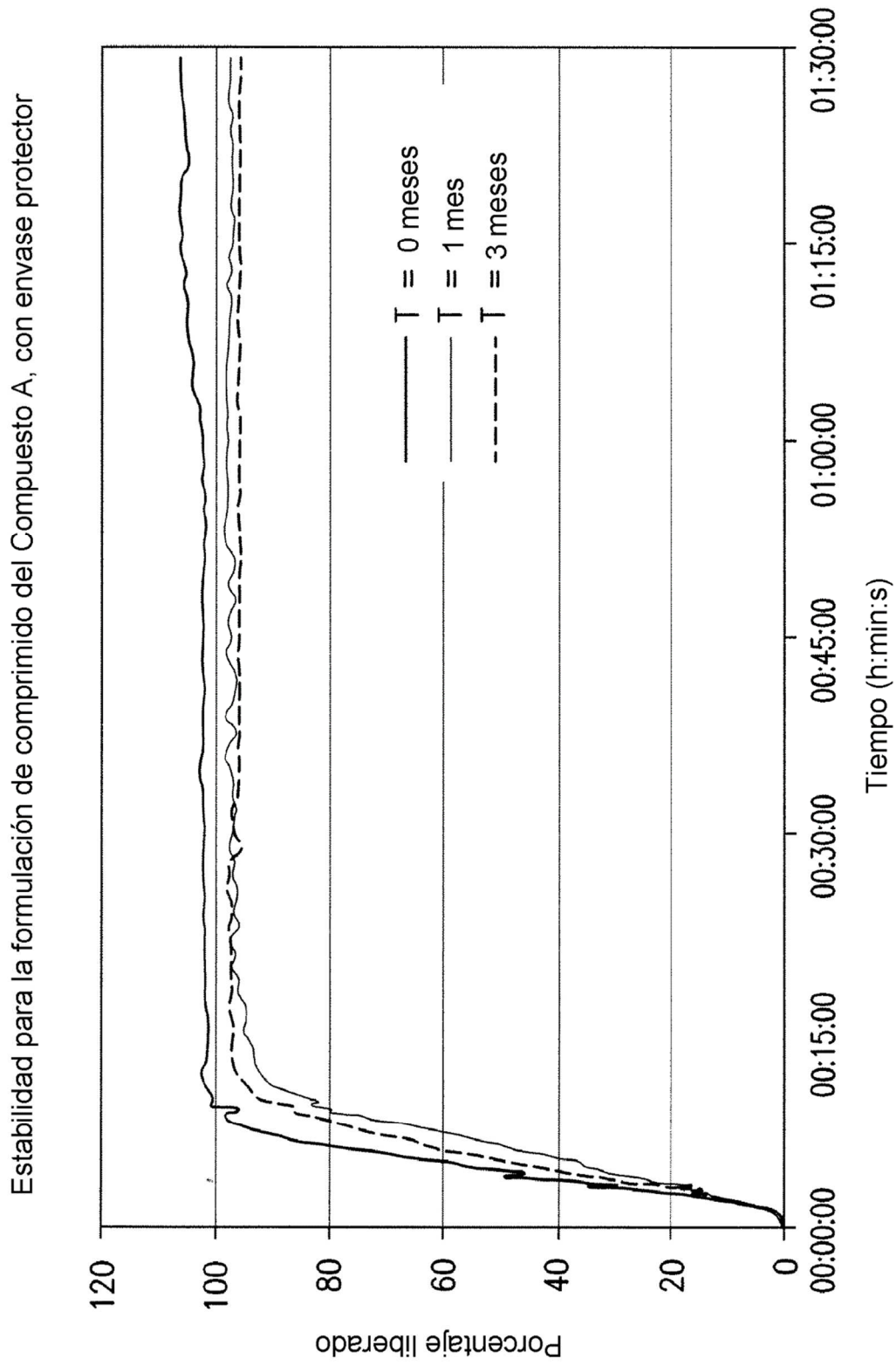


FIG. 3

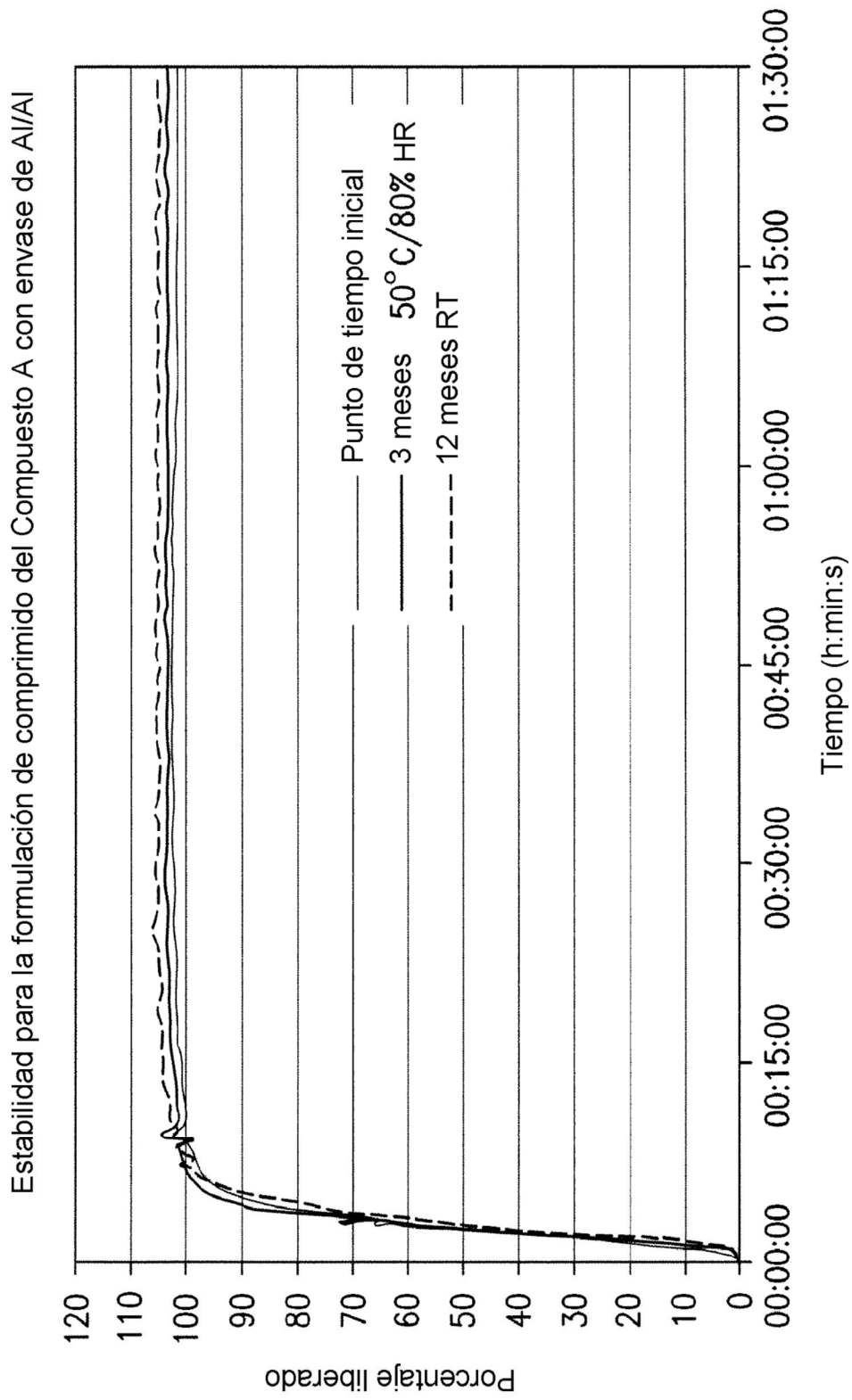


FIG. 4