



No. 14-147911- -00008-0000

Fecha: 2015-09-18 17:07:04 Dep: 2020 DIR NUEVAS CR
Tra: 11 PATENTE Y P Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 523 RESPUESTA Folios: 74

As. 128.554

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **14 147.911-** solicitud de patente de invención a favor de **CELGENE CORPORATION**. Título: **FORMULACIONES DE (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METANSULFONIL-ETIL-4-ACETIL AMINOISOINDOLIN-1,3-DIONA**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 6812 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 23 de Junio de 2015.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de quince (15) reivindicaciones, las cuales mantienen pleno sustento en las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención previamente reclamada.

Con referencia a dicho nuevo pliego reivindicatorio, vale la pena aclarar que el mismo fue sometido a una serie de modificaciones enfocadas en solucionar todas y cada una de las objeciones manifestadas por el señor Examinador en contra de su claridad y nivel inventivo, hecho que expondremos de manera pertinente a lo largo del presente memorial. Adicionalmente, hemos modificado la descripción para cambiar el término **carga** por **diluyente** correspondiente al término en inglés "filler" y como mejor se conoce a la lactosa y a la celulosa en el campo farmacéutico.

Así pues, como consideración preliminar solicitamos sean tenidas en cuenta las siguientes modificaciones:

- La nueva reivindicación 1 incorpora la materia previamente descrita en las reivindicaciones 3, 5, 7, 9 y 11, definiendo así la carga, el desintegrante, el lubricante y los excipientes que hacen parte de la formulación de recubrimiento. De acuerdo con esto, dicha reivindicación indica de manera explícita los **componentes** de la invención, evitando hacer referencia a “términos funcionales” o “expresiones no definidas”.
- En conexión con lo anterior, las antiguas reivindicaciones 3, 5, 7, 9 y 11 fueron retiradas de este nuevo pliego reivindicatorio a fin de mantener la concisión del mismo.
- La expresión “*aproximadamente*” fue eliminada por completo de este nuevo pliego reivindicatorio, definiendo por tanto rangos de composición precisos en relación con cada uno de los componentes de la presente invención.

Con base en tales modificaciones, concluimos que el nuevo alcance de la materia reivindicada constituye una generalización justa y racional del objeto de la presente invención fundamentada en las enseñanzas del capítulo descriptivo, razón por la que no hay lugar a atribuirle falta de claridad o concisión a la misma.

Adicional a lo anterior, es nuestra intención mencionar que las expresiones “*un agente de recubrimiento*”, “*un aglutinante*”, “*un lubricante*”, “*un agente estabilizador*”, “*un plastificante*”, “*un adhesivo*”, “*un deslizante*” y “*un diluyente*” hacen referencia a excipientes completamente conocidos para el versado en la materia y por tanto, no impiden la comprensión del alcance de la presente invención.

Inclusive, es de notar que en caso de que el versado en la materia desconociera el significado o alcance de dichas expresiones en el contexto de reivindicado, bastaría con que este se dirigiera al capítulo descriptivo de la presente solicitud para aclarar sus dudas pues las mismas se encuentran debidamente definidas mediante ejemplos de modalidades puntuales de acuerdo con la composición farmacéutica reivindicada

en dicho documento, razón por la que insistimos en que estas no representan ninguna falta de claridad.

Asimismo, destacamos que las modalidades específicas de la invención se encuentran pertinentemente limitadas a lo largo de las reivindicaciones dependientes, lo cual demuestra de manera adicional que las expresiones objetadas caracterizan de manera razonable y comprensible el objeto de la presente solicitud, el cual puede ser determinado sin ningún inconveniente a partir del contexto de las reivindicaciones y de la materia divulgada en el capítulo descriptivo. De este modo, solicitamos respetuosamente sea reconocido que el nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a disposición del señor Examinador constituye una divulgación clara, concisa y por tanto válida del objeto de la presente solicitud, dando lugar igualmente al retiro de las objeciones que lo perjudican.

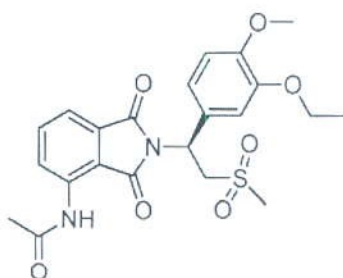
Nivel inventivo

Respecto al requisito de nivel inventivo, considera el señor Examinador que la presente invención podría haber sido alcanzada de manera obvia a partir de las divulgaciones de los documentos D1 ("*(+)-2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-ethyl]-4-acetylaminoisindoline-1,3-dione: methods of using and compositions thereof*", US6962940) y D2 ("*(+)-2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl-ethyl]-4-acetylaminoisindoline-1,3-dione: methods of using and compositions thereof*", US6020358) pertenecientes al estado de la técnica.

Como punto de partida, y a fin de contextualizar el análisis que prosigue, presentamos a continuación la nueva reivindicación 1 incluida en el pliego reivindicatorio que anexamos al presente memorial:

"Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

(A) el compuesto A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un diluyente; un disgregante; y un lubricante

en donde el diluyente comprende lactosa y celulosa;

en donde el desintegrante comprende croscarmelosa;

en donde el lubricante comprende estearato de magnesio; y

(B) una formulación de recubrimiento que comprende uno o más excipientes, en donde el excipiente es un agente de recubrimiento, un aglutinante, un lubricante, un agente estabilizador, un plastificante, un adhesivo, un deslizante, un diluyente, o una combinación de los mismos"

Adaptado del nuevo pliego reivindicatorio, reivindicación 1

De acuerdo con el nuevo alcance establecido por dicha reivindicación 1, solicitamos sea tenido en cuenta que la presente invención corresponde ahora a una composición farmacéutica que comprende:

(A)

- El **compuesto A**, o una sal del mismo
- Un diluyente que comprende lactosa y celulosa
- Un **desintegrante** que comprende croscarmelosa
- Un **lubricante** que comprende estearato de magnesio

(B)

- Una **formulación de recubrimiento** que comprende **excipientes** tales como un agente de recubrimiento, un aglutinante, un lubricante, un agente estabilizador, un plastificante, un adhesivo, un deslizante, un diluyente, o una combinación de los mismos.

Considerando este nuevo alcance, afirmamos que contrario a la apreciación del señor Examinador, dichas anterioridades fallan completamente en sugerir o motivar el desarrollo de la composición farmacéutica reclamada en este nuevo pliego reivindicatorio, hecho que procedemos a exponer con la intención de que sea retirada dicha objeción.

Partiendo de las enseñanzas del documento D1, encontramos que si bien esta anterioridad da a conocer composiciones que comprenden el compuesto A, la misma carece de instrucciones que inciten al versado en la materia a desarrollar una composición que contenga:

- (i) una combinación de lactosa, celulosa, croscarmelosa y estearato de magnesio como excipientes de carga, desintegrante y lubricante respectivamente; y
- (ii) una **formulación de recubrimiento** que combina específicamente un agente de recubrimiento, un aglutinante, un lubricante, un agente estabilizador, un plastificante, un adhesivo, un deslizante, un diluyente, o una combinación de los mismos.

Debido a que el citado documento D1 ignora por completo la **combinación precisa de excipientes** que da lugar al vehículo y a la formulación de recubrimiento de la presente invención, concluimos que tal referencia no constituye soporte documental suficiente a la objeción del señor Examinador, la cual solicitamos respetuosamente sea retirada.

De hecho, vale la pena destacar que las enseñanzas del documento D1 se limitan únicamente a describir la posibilidad de que las formulaciones que comprenden el compuesto A incluyan además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, sin detallar o sugerir **combinaciones puntuales de excipientes**, lo cual evidentemente constituye una divulgación demasiado general que de ninguna manera incita el desarrollo de la presente invención ni brinda expectativas de éxito respecto a su estabilidad y utilidad farmacéutica.

Así las cosas, solicitamos sea reconocido que dicho documento D1 no pone a disposición del versado en la materia la información necesaria para que este pueda alcanzar de manera obvia la presente invención, sin necesidad de acudir a su propia habilidad inventiva.

Teniendo en cuenta las falencias de la anterioridad en mención, encontramos que el señor Examinador cita un segundo documento, documento D2, afirmando que este complementa a la primera referencia y, en conjunto, anticipan el desarrollo de la invención reclamada en la reivindicación 1.

En contraste con ello, consideramos que el documento D2 presenta un escenario similar al caso del documento D1 pues, tras analizar sus enseñanzas, encontramos que el mismo falla igualmente en divulgar composiciones precisas que comprendan el compuesto A. Por esta razón, afirmamos que esta segunda anterioridad tampoco constituye una aproximación al objeto de la presente invención y mucho menos solventa las diferencias existentes entre el ya analizado documento D1 y la materia reivindicada.

Más concretamente, consideramos que el documento D2 describe de manera muy general y limitada una enorme cantidad de excipientes que podrían ser usados como parte de formulaciones que comprenden el compuesto A; fallando en sugerir explícitamente:

- (i) una combinación de lactosa, celulosa, croscarmelosa y estearato de magnesio como excipientes de carga, desintegrante y lubricante respectivamente; y
- (ii) una **formulación de recubrimiento** que combina específicamente un agente de recubrimiento, un aglutinante, un lubricante, un agente estabilizador, un plastificante, un adhesivo, un deslizante, un diluyente, o una combinación de los mismos,

como parte de una composición farmacéutica final como la que aquí se divulga.

Con base en lo anterior, concluimos que las enseñanzas de esta segunda anterioridad no son particularmente útiles para el versado en la materia interesado en el desarrollo de una composición como la aquí divulgada, toda vez que las mismas ignoran la composición específica que da lugar al vehículo y a la formulación de recubrimiento que hacen parte de la **caracterización técnica esencial** de la **presente invención**.

Asimismo, llamamos la atención sobre el hecho de que, dadas las mencionadas falencias de los documentos D1 y D2 en comparación con la materia reivindicada, no hay ningún fundamento que permita afirmar que este arte previo proporciona expectativas de éxito relacionadas con la combinación puntual de excipientes que conforman la presente invención.

En vista de lo anterior, concluimos que el desarrollo de la presente invención no habría podido ser guiado o instruido por las enseñanzas de los documentos D1 y D2 pues, como bien se ha expuesto, ambas referencias desconocen la caracterización técnica esencial que define a la composición aquí reivindicada, y más aún, carecen de información que pueda ser interpretada por el versado en la materia como expectativas de éxito en torno al desarrollo de la misma, razón por la que solicitamos respetuosamente se dé lugar al retiro de la objeción que cuestiona su patentabilidad.

A la luz de lo ya comentado, surge la necesidad de mencionar que, como es bien sabido en el campo de la investigación y desarrollo farmacéutico, las actividades de formulación y pre-formulación constituyen una etapa crítica y fundamental en la obtención de una nueva composición farmacéutica, en donde cualquier tipo de cambio, por más sutil que éste sea, puede tener un impacto radical sobre el comportamiento final de la formulación en desarrollo.

En conexión con este hecho, es de notar que el proceso de selección de excipientes y diseño de un vehículo adecuado, así como una formulación de recubrimiento compatible, no corresponde a una simple selección aleatoria de excipiente puesto que cualquier tipo de modificación a este respecto constituyen un acto completamente **impredecible y arriesgado** en la medida que involucra la calidad final de la composición en conjunto, teniendo en cuenta su estabilidad y eficacia.

En este sentido, destacamos que imposible prever el impacto de cualquier modificación a nivel de los componentes de una formulación sobre el comportamiento farmacotécnico y biofarmacéutico de la composición resultante, tal que no hay garantía de que el uso de un excipiente particular resultará inequívocamente en una formulación estable y con mejores o siquiera iguales propiedades que la formulación inicial.

Por tal motivo, afirmamos que aún si los documentos D1 o D2 dieran a conocer composiciones precisas caracterizadas por comprender mezclas definidas de excipientes, el versado en la materia sería consciente del impacto –bien sea positivo o negativo– que puede desencadenar cualquier tipo de modificación, procurando entonces ceñirse a las mezclas o composiciones que el arte previo sugiere.

Así pues, el desarrollo de una nueva composición farmacéutica se ve necesariamente acompañado de un análisis exhaustivo de la interacción que surge entre excipientes; entre ingredientes activos; y entre excipientes e ingredientes activos, hecho que se relaciona con la naturaleza inherente de cada uno de los componentes, es decir, sus **propiedades físicas y químicas**, las cuales a pesar de conocerse con anterioridad, pueden generar una infinidad de interacciones o comportamientos, tanto favorables como desfavorables, como parte de una formulación. Es justamente este hecho el que da lugar a la **incertidumbre** que rodea el proceso de formulación, el que le otorga un claro nivel de dificultad a esta actividad en concreto y el que, sin lugar a dudas, requiere de la aplicación de la habilidad inventiva del inventor a fin de lograr una formulación exitosa, demostrando que el estado de la técnica es incapaz de brindar cualquier expectativa de éxito a este respecto.

Inclusive, vale la pena mencionar que, como es común en este campo técnico, durante el desarrollo de una nueva composición surgen casos en los que el hecho de modificar uno o varios de los excipientes de una composición concreta da lugar a **problemas de estabilidad y eficacia**, razón por la que insistimos en que el desarrollo de nuevas composiciones no simboliza ninguna actividad obvia o de rutina, sino que constituye un área de constante desafío para el profesional farmacéutico.

En consecuencia, solicitamos respetuosamente sea reconocido que la selección de excipientes y estructuración de un **vehículo** y una **formulación de recubrimiento** no constituye en ningún momento una actividad obvia puesto que la misma puede desencadenar en una composición menos eficaz o inclusive perjudicial para el consumo humano. Dicho esto, consideramos oportuno mencionar que la presente invención no se limita a presentar una composición farmacéutica caracterizada por comprender una mezcla de excipientes desconocida hasta el momento para el arte previo, sino que la misma exhibe una serie de **ventajas** que como tal, respaldan su patentabilidad.

Con el fin de que dichas **ventajas** sean reconocidas como indicio adicional del nivel inventivo de la invención, presentamos a continuación un fragmento del capítulo descriptivo de la presente solicitud en donde las mismas se enuncian brevemente:

“En otras modalidades, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en la presente muestran propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, desintegración rápida, baja friabilidad, facilidad de ensayo, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para fabricación, disolución y biodisponibilidad, y/o estabilidad.”

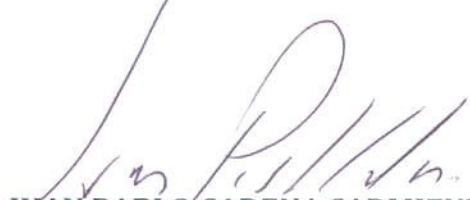
Adaptado del capítulo descriptivo

Teniendo en cuenta entonces que la composición reivindicada no sólo no podría haber sido derivada de manera obvia del arte previo definido por los documentos D1 y D2, sino que la misma simboliza un claro aporte al campo técnico dadas dichas **ventajas**, solicitamos sea reconocido el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente invención.

Por último, habiendo expuesto aquí todas las razones por las cuales consideramos que las objeciones manifestadas en contra de la patentabilidad de la presente invención no son pertinentes, nos permitimos agregar que en nuestro concepto, el examen conducido por el señor Examinador evidencia un enfoque altamente subjetivo por cuanto se limita a identificar de manera aislada e inconexa los diferentes elementos que definen la composición reivindicada en dos documentos del estado de la técnica, sin que estos brinden instrucciones concretas respecto a **cómo** conseguiría el versado en la materia desarrollar una invención como la reivindicada sin la necesidad de aplicar su capacidad inventiva. En este orden de ideas, afirmamos que la presente invención fue juzgada bajo un análisis en retrospectiva que estudia de manera superficial las divulgaciones del estado de la técnica y presume sin ningún fundamento que la misma podría haber sido derivada de manera obvia, cuando en realidad ninguno de los documentos D1 o D2 anticipa o sugiere cada uno de los componentes característicos y esenciales de la composición reclamada en la reivindicación 1, y mucho menos referencia las posibles ventajas derivadas de tal combinación en particular.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

12855A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

11



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 008232

Bogotá D.C., Enero 21 de 2015 - 17:17:11

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7820	21/01/2015		82.379.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	160.000.00
			\$160.000.00

SON: **CIENTO SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-147911- -00008-0000

Fecha: 2015-09-18 17:07:04 Dep: 2020 DIR NUEVASCH
Tra: 11 PATENTLIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 523 RESPUESTA Folios: 74

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 21 de 2015 - 17:17:36

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la croscarmelosa se encuentra presente en una cantidad de 2% a 8% en peso de la composición total.

6. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el estearato de magnesio se encuentra presente en una cantidad de 0.25% a 5% de la composición total.

7. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente es alcohol polivinílico.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el alcohol polivinílico se encuentra presente en una cantidad de 35% a 45% en peso de la formulación de recubrimiento total.

9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente es polietilenglicol.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de 20% a 25% en peso de la formulación total de recubrimiento.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el excipiente es talco.

12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el talco se encuentra presente en una cantidad de 10% a 15% en peso de la formulación de recubrimiento total.

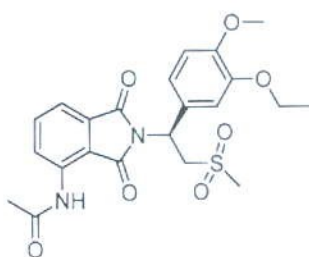
13. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque los excipientes son uno o más agentes colorantes.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de 25% a 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

15. Una tableta caracterizada porque comprende:

(A) una composición de núcleo, en donde la composición de núcleo comprende:

(i) compuesto A



(A)

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

(ii) lactosa en una cantidad de 60% en peso de la composición de núcleo total;

(iii) celulosa microcristalina en una cantidad de 26.25% en peso de la composición de núcleo total;

(iv) croscarmelosa en una cantidad de 3% en peso de la composición de núcleo total; y

(v) estearato de magnesio en una cantidad de 0.75% en peso de la composición de núcleo total; y

(B) una formulación de recubrimiento, en donde la formulación de recubrimiento comprende:

(i) alcohol polivinílico en una cantidad de 40% en peso de la formulación de recubrimiento total;

(ii) polietilenglicol en una cantidad de 20% en peso de la formulación de recubrimiento total;

(iii) talco en una cantidad de 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y

(iv) una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

FORMULACIONES DE (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXI-FENIL)-2-METANSULFONIL-ETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLIN-1,3-DIONA

1. CAMPO

Se proporcionan en la presente formulaciones y formas de dosificación de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona. Los métodos para utilizar las formulaciones y las formas de dosificación también se proporcionan en la presente.

2. ANTECEDENTES

Las sustancias de fármacos se administran usualmente como parte de una formulación en combinación con uno o más de otros agentes que sirven para funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Las formas de dosificación de diversos tipos pueden hacerse a través del uso selectivo de excipientes farmacéuticos. Como los excipientes farmacéuticos tienen diversas funciones y contribuyen a las formulaciones farmacéuticas en muchas formas diferentes, por ejemplo, solubilización, dilución, espesamiento, estabilización, preservación, coloración, saborización, etc. Las propiedades que se consideran comúnmente cuando se formula una sustancia de fármaco activo incluyen biodisponibilidad, facilidad de fabricación, facilidad de administración, y estabilidad de la forma de dosis. Debido a las propiedades variables de la sustancia de fármaco activo a formularse, las formas de dosificación típicamente requieren excipientes farmacéuticos que se adaptan únicamente a la sustancia de fármaco activa para lograr propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

La (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisoindolin-1,3-diona ("Compuesto A") es un compuesto con actividad antiinflamatoria en el desarrollo clínico para el tratamiento de una variedad de padecimientos inflamatorios crónicos. Farmacológicamente, el Compuesto A bloquea la degradación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) mediante la inhibición de la enzima de tipo IV fosfodiesterasa (PDE4), que resulta en un incremento en las células que expresan PDE4 en cAMP que incluyen monocitos, células T, y neutrófilos. Los datos de ensayo de enzima utilizan enzima PDE4 purificada a partir de células monocíticas humanas U937 indican que el Compuesto A tiene un IC₅₀ de PDE4 de aproximadamente 74 nM. El Compuesto A

H

y los métodos para su síntesis se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6,962,940, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

Debido a sus propiedades farmacológicas diversificadas, el Compuesto A es útil para tratar, prevenir y/o manejar diversas enfermedades o trastornos. Por lo tanto, existe una necesidad en cuanto a las formas de dosificación del Compuesto A que tienen propiedades físicas y farmacéuticas ventajosas.

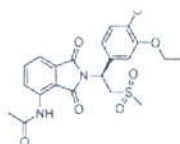
3. COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan en la presente formas de dosificación farmacéutica de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona ("Compuesto A"), o un profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se proporcionan en la presente métodos para tratar, manejar, o prevenir enfermedades y padecimientos tales como, pero no limitadas a, cáncer, dolor, Degeneración Macular, una enfermedad de la piel, un trastorno pulmonar, un trastorno relacionado con el asbesto, una enfermedad parasítica, un trastorno de inmunodeficiencia, un trastorno del Sistema Nervioso Central, una lesión del Sistema Nervioso Central, 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 coroidal, una enfermedad neovascular de retina, y rubeosis, utilizando el Compuesto A, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las formas de dosificación descritas en la presente.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

4.1 Definiciones

Como se utiliza en la presente, el término "Compuesto A" se refiere a 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona enantioméricamente puro. Sin que se limite por la teoría, el Compuesto A se cree que es (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona, el cual tiene la siguiente estructura:



Compuesto A

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, una composición que es "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20 por ciento en peso, de mayor preferencia menos de aproximadamente 10 por ciento en peso, incluso de mayor preferencia menos de aproximadamente 5 por ciento en peso, y de mayor preferencia menos de aproximadamente 3 por ciento en peso del compuesto.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "estereoméricamente puro" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y se encuentra sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral se encontrará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales se encontrará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, de mayor preferencia más de aproximadamente 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso de mayor preferencia más de aproximadamente 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y de mayor preferencia más de aproximadamente 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "enantioméricamente puro" significa una composición

estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral.

Como se utiliza en la presente, a menos que se especifique de otra forma, el término "sal o sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a, sales de porciones ácidas o básicas de un compuesto proporcionado en la presente. Las porciones básicas son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición ácido no tóxico, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, acético, fórmico, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, oleico, tánico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico, glucónico, glucarónico, sacárico, isonicotínico, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, bencensulfónico, 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 una porción amina pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados en lo anterior. Las porciones químicas que son ácidas en naturaleza son capaces de formar sales base con diversos cationes farmacológicamente aceptables.

Ejemplos de tales sales son sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio o hierro.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término "solvato" significa un compuesto proporcionado en la presente o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. En donde el solvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidizar, o de otra forma reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de talidomida que incluyen porciones biohidrolizables.

tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de talidomida que incluyen porciones -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, los términos "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable", "fosfato biohidrolizable" significan un carbamato, carbonato, ureido, o fosfato, respectivamente, de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir con este compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción, o aparición de acción; ó 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas de poliéter.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "éster biohidrolizable" significa un éster de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir con este compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción, o aparición de acción; ó 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilésteres inferiores, ésteres alcoxiaciloxi, alquilésteres de alquilacilamino, y ésteres colina.

Como se utiliza en la presente y a menos que se indique de otra forma, el término "amida biohidrolizable" significa una amida de un compuesto que ya sea: 1) no interfiere con la actividad biológica del compuesto pero puede conferir con este compuesto propiedades ventajosas in vivo, tales como absorción, duración de acción, o aparición de acción; ó 2) es biológicamente inactivo pero se convierte in vivo al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamidas inferiores, amidas de α -aminoácido, alcoxiacilamidas y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras que un paciente está sufriendo de una enfermedad o trastorno

específico, que reduce la severidad de la enfermedad o trastorno, o retarda o aletarga la progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, los términos "previene", "que previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas del mismo. Los términos "previene", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes que un paciente comience a sufrir de la enfermedad o trastorno específico, lo cual inhibe o reduce la severidad de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se indique de otra forma, los términos "manejar", "que maneja" y "manejo" abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad especificada o trastorno en un paciente quien ya ha sufrido de la enfermedad o trastorno, y/o alargamiento del tiempo que un paciente quien ha sufrido de la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término "aproximadamente" cuando se utiliza junto 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 se reconoce por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica para proporcionar un efecto farmacológico equivalente a aquel obtenido a partir de la dosis especificada, cantidad, o porcentaje en peso que se abarcan. Específicamente, el término "aproximadamente" 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 especificada, cantidad, o porcentaje en peso que se abarcan.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra forma, el término "estable", cuando se utiliza junto con una formulación o una forma de dosificación, significa que el ingrediente activo de la formulación o la forma de dosificación permanece solubilizada durante una cantidad específica de tiempo y no se degrada significativamente o se agrega o de otra forma se modifica (por ejemplo, como se determina, por ejemplo, por los métodos físicos tales como inspección visual o métodos analíticos tales como HPLC).

4.2 Formulaciones y Formas de dosificación

Se proporcionan en la presente formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación de (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metansulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolin-1,3-diona (Compuesto A), o un profármaco, sal, solvato, hidrato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, las formas de dosificación son adecuadas para administración oral a un paciente. En otras modalidades, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en la presente muestran propiedades físicas y/o farmacológicas ventajosas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, desintegración rápida, baja friabilidad, facilidad de ensayo, uniformidad de contenido, propiedades de flujo para fabricación, disolución y biodisponibilidad, y/o estabilidad. También se proporcionan en la presente equipos que comprenden formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente. También se proporcionan en la presente métodos para tratar, manejar, y/o prevenir una enfermedad o padecimiento, que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una formulación farmacéutica o una forma de dosificación proporcionada en la presente.

En algunas modalidades, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en la presente son adecuadas para administración oral, en particular, en la forma de una tableta. En ciertas modalidades, las formulaciones y formas de dosificación comprenden un núcleo que contiene el ingrediente activo y un recubrimiento de película no funcional.

En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación de núcleo que comprende el Compuesto A. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 5% a 15% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20% ó 25% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad específica, la formulación de núcleo comprende el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 10% en peso de la

composición de núcleo total.

En una modalidad, la formulación de núcleo que comprende el Compuesto A además comprende una o más agentes diluyentes disgregantes y/o lubricantes.

En una modalidad, el agente diluyente es lactosa. En una modalidad específica, el agente diluyente es monohidrato de lactosa (por ejemplo, Fast-Flo®). En una modalidad, la formulación de núcleo comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 85%, aproximadamente 30% a aproximadamente 75%, aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, o aproximadamente 50% a aproximadamente 65% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% u 85% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad específica, la formulación de núcleo comprende lactosa en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de la composición de núcleo total.

En una modalidad, el agente diluyente es celulosa. En una modalidad específica, el agente diluyente es celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®). En una modalidad, la formulación de núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 60%, aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, aproximadamente 15% a aproximadamente 40%, aproximadamente 20% a aproximadamente 30%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% y 50% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad específica, la formulación de núcleo comprende celulosa en una cantidad de aproximadamente 26.25% en peso de la composición de núcleo total.

En una modalidad, las formulaciones o formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden contener dos o más agentes diluyentes.

En una modalidad, el disgregante es croscarmelosa. En una modalidad específica, el disgregante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-di-sol®). En una modalidad, la formulación de núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 8%, aproximadamente 1% a

aproximadamente 5%, o aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7% u 8% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad específica, la formulación de núcleo comprende croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 3% en peso de la composición de núcleo total.

En una modalidad, el lubricante es estearato de magnesio. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad, la formulación de núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4% ó 5% en peso de la composición de núcleo total. En una modalidad específica, la formulación de núcleo comprende estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente % en peso de la composición de núcleo total.

En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación de núcleo que comprende: el Compuesto A en una cantidad de aproximadamente 10% en peso de la composición de núcleo total; lactosa en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de la composición de núcleo total; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 26.25% en peso de la composición de núcleo total; croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 3% en peso de la composición de núcleo total; y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.75% en peso de la composición de núcleo total.

Sin estar limitado por una teoría particular, el cambio de color (por ejemplo, desvanecimiento) se observa frecuentemente en las formulaciones de tableta. Este fenómeno conocido como efecto de floración, se provoca cuando el material de bajo peso molecular utilizado en la formulación se difunde a la superficie bajo condiciones de mayor temperatura y humedad. Por ejemplo, los excipientes tales como los triglicéridos de cadena media, los cuales se utilizan comúnmente como plastificantes en recubrimientos de película pueden migrar o difundirse a la superficie de tableta provocando el cambio de color. Sin embargo,

21

el fenómeno no siempre se observa cuando los materiales de bajo peso molecular se utilizan en formulaciones, es decir, la presencia de materiales de menor peso molecular puede o no provocar el efecto de floración. Se descubrió que la interacción de un material de bajo peso molecular con otros ingredientes de la formulación, así como también la cantidad actual del material de bajo peso molecular y otros ingredientes son críticos en evaluar si una formulación particular puede mostrar inestabilidad en términos del cambio de color o apariencia.

Por consiguiente, en ciertas modalidades, las formulaciones o las formas de dosificación proporcionadas en la presente no comprenden un excipiente de bajo peso molecular que puede difundirse a la superficie de la composición. En otras modalidades, las formulaciones orales o formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden un excipiente de bajo peso molecular, pero en una cantidad que no dispare el efecto de floración. En otras modalidades, las formulaciones orales o formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden un excipiente de bajo peso molecular en la presencia de otros excipientes en una forma que el efecto de floración no se observa junto con las formulaciones resultantes o las formas de dosificación. En consecuencia, las formulaciones y las formas de dosificación proporcionadas en la presente muestran estabilidad mejorada, particularmente en términos de cambio de color o apariencia.

En una modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones para recubrimiento de tabletas. En una modalidad, tales formulaciones no comprenden los triglicéridos de cadena media. En tal modalidad, las formulaciones pueden contener otros diversos excipientes tales como, pero no limitados a, agentes de recubrimiento, aglutinantes, lubricantes, agentes estabilizantes, plastificantes, adhesivos, deslizante, y/o diluyentes. En algunas modalidades, las formulaciones de recubrimiento proporcionadas en la presente contienen opcionalmente agentes colorantes. Estos excipientes son bien conocidos en la técnica.

En una modalidad, se proporcionan en la presente formulaciones de recubrimiento que no comprenden triglicéridos de cadena media.

En una modalidad en donde las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es povidona. En una modalidad específica, la povidona es povidona FCC. En una modalidad, la

polidextrosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la polidextrosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ó 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la polidextrosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 26% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es talco. En una modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es maltodextrina. En una modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%), aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, o

aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, los excipientes son uno o más agentes colorantes, los cuales pueden ser útiles en distinguir las formas de dosificación que contienen diferentes cantidades de ingrediente activo. Ejemplos de agentes colorantes incluyen, pero no se limitan a, óxidos de hierro (por ejemplo, rojo, amarillo y negro) y dióxido de titanio. Los agentes colorantes apropiados pueden mezclarse para obtener un color deseado de la formulación de recubrimiento. En algunas modalidades, dos o más agentes colorantes pueden utilizarse en formulaciones de recubrimiento. En una modalidad, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio y óxido de hierro rojo. En otra modalidad, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, y óxido de hierro amarillo. En otra modalidad, los agentes colorantes comprenden dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, y óxido de hierro negro.

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

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: polidextrosa en una cantidad de aproximadamente 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de

aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 31% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

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

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es talco. En una modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el talco se encuentra presente

en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es maltodextrina. En una modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 20%), aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es triacetina. En una modalidad, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: povidona en una cantidad de

aproximadamente 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triacetina en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otra modalidad en donde las formulaciones de recubrimiento no contienen los triglicéridos de cadena media, el excipiente es alcohol polivinílico. En una modalidad, alcohol polivinílico se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 75%, aproximadamente 25% a aproximadamente 65%, aproximadamente 30% a aproximadamente 55%, o aproximadamente 35% a aproximadamente 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, alcohol polivinílico se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40%, 50% ó 60% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, alcohol polivinílico se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta modalidad, el excipiente es polietilenglicol. En una modalidad específica, el excipiente es polietilenglicol 3350. En una modalidad, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, aproximadamente 15% a aproximadamente 30%, o aproximadamente 20% a aproximadamente 25% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10%, 20%, 30%, 40% ó 50% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 20% (por ejemplo, 20.2%) en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es talco. En una modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, aproximadamente 3% a aproximadamente 25%, aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, o aproximadamente 10% a

aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ó 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 15% (por ejemplo, 14.8%) en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: alcohol polivinílico en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 20% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otra modalidad en donde las formulaciones de recubrimiento no contienen triglicéridos de cadena media, el excipiente es lactosa. En una modalidad, la lactosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 20% a aproximadamente 50%, aproximadamente 25% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 30% a aproximadamente 35% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la lactosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55% ó 65% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el alcohol polivinílico se encuentra presente en

una cantidad de aproximadamente 33% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es polietilenglicol. En una modalidad específica, el excipiente es polietilenglicol 3350. En una modalidad, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, el polietilenglicol se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, el excipiente es triacetina. En una modalidad, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25% o, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la triacetina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: lactosa en una cantidad de aproximadamente 33% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triacetina en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 27% del peso total de la formulación de recubrimiento.

En otras modalidades, se proporcionan en la presente formulaciones de recubrimiento que contienen triglicéridos de cadena media y otros excipientes, sin embargo no causan efecto de floración, por ejemplo, cambios en color o apariencia bajo almacenamiento.

En una modalidad en donde las formulaciones de recubrimiento contienen triglicéridos de cadena media, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15%, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 1% a 3% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% ó 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente

2% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta modalidad, otro excipiente es povidona. En una modalidad, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 26% en peso de la formulación de recubrimiento total.

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

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

En otro aspecto de esta modalidad, otro excipiente es maltodextrina. En una modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.5% a

aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una modalidad, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ó 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 29% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: polidextrosa en una cantidad de aproximadamente 26% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente 31% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triglicéridos de cadena media en una cantidad de aproximadamente 2% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 29% del peso total de la formulación de recubrimiento.

En otra modalidad en donde las formulaciones de recubrimiento contienen triglicéridos de cadena media, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15%, aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10%, aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, o aproximadamente 1% a 3% en

peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5% ó 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, los triglicéridos de cadena media se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En un aspecto de esta modalidad, otro excipiente es povidona. En una modalidad, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, aproximadamente 10% a aproximadamente 20%, o aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25% ó 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la povidona se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 13% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, otro excipiente es hipromelosa. En una modalidad específica, la hipromelosa es hipromelosa 15cP. En una modalidad, la hipromelosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 65%, aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, o aproximadamente 35% a aproximadamente 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la hipromelosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% ó 60% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la hipromelosa se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 44% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, otro excipiente es talco. En una modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 3% a aproximadamente 15%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15% ó 20% en peso de la formulación de recubrimiento total. En

una modalidad específica, el talco se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, otro excipiente es maltodextrina. En una modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% ó 10% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, la maltodextrina se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otro aspecto de esta modalidad, los excipientes son uno o más agentes colorantes. En una modalidad, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, aproximadamente 15% a aproximadamente 50%, aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En otra modalidad, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25% o 30% en peso de la formulación de recubrimiento total. En una modalidad específica, los agentes colorantes se encuentran presentes en una cantidad de aproximadamente 27% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación de recubrimiento que comprende: polidextrosa en una cantidad de aproximadamente 13% en peso de la formulación de recubrimiento total; hipromelosa en una cantidad de aproximadamente 44% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 7% en peso de la formulación de recubrimiento total; maltodextrina en una cantidad de aproximadamente 5% en peso de la formulación de recubrimiento total; triglicéridos de cadena media en una cantidad de aproximadamente 4% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 27% del peso total de la formulación de recubrimiento.

38

Cualquier combinación entre las formulaciones de núcleo y las formulaciones de recubrimiento proporcionadas en la presente puede utilizarse.

En una modalidad, se proporciona en la presente una formulación que comprende el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente diluyente; un disgregante; y un lubricante, en donde el compuesto A se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la composición total. En un aspecto de esta modalidad, el agente diluyente es lactosa y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 20% a 85% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta modalidad, la composición además comprende celulosa como agente diluyente y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta modalidad, el disgregante es croscarmelosa y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la composición total. En otro aspecto de esta modalidad, el lubricante es estearato de magnesio y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5% de la composición total.

En una modalidad, la composición farmacéutica se reviste con una formulación de recubrimiento, en donde la formulación de recubrimiento comprende uno o más excipientes, en donde el excipiente es alcohol polivinílico y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 45% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad el excipiente es polietilenglicol, se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad el excipiente es talco y se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total. En otra modalidad, los excipientes son uno o más agentes colorantes presentes en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación que comprende (1) Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso de la composición total; (2) lactosa en una

cantidad de aproximadamente 20% a 85% en peso de la composición total; (3) celulosa en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% en peso de la composición total; (4) croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% en peso de la composición total; y (5) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5% de la composición total.

En una modalidad específica, la composición farmacéutica se reviste con una formulación de recubrimiento, en donde la formulación de recubrimiento comprende: (1) alcohol polivinílico en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 45% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (2) polietilenglicol en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente 25% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (3) talco en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y/o (4) uno o más agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 30% en peso de la formulación de recubrimiento total.

En una modalidad específica, se proporciona en la presente una formulación del Compuesto A, en donde la formulación de núcleo comprende lo siguiente:

El compuesto A en una cantidad de aproximadamente 10% en peso de la composición de núcleo total; lactosa en una cantidad de aproximadamente 60% en peso de la composición de núcleo total; celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 26.25% en peso de la composición de núcleo total; croscarmelosa en una cantidad de aproximadamente 3% en peso de la composición de núcleo total; y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0.75% en peso de la composición de núcleo total; y

la formulación de recubrimiento comprende lo siguiente:

alcohol polivinílico en una cantidad de aproximadamente 40% en peso de la formulación de recubrimiento total; polietilenglicol en una cantidad de

aproximadamente 20% en peso de la formulación de recubrimiento total; talco en una cantidad de aproximadamente 15% en peso de la formulación de recubrimiento total; y una mezcla de agentes colorantes en una cantidad de aproximadamente 25% en peso de la formulación de recubrimiento total.

Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones proporcionadas en la presente pueden estar presentes como formas de dosificación discretas. Aunque la unidad de dosificación oral preferida es en la forma de una tableta, otras formas de formas de dosificación también pueden emplearse. Por ejemplo, es posible utilizar la formulación de núcleo junto con otras formas de las formas de dosificación tales como una cápsula o una tableta. En algunas modalidades, la formulación se encuentra en la forma de una tableta.

En algunas modalidades, debido a que es típico obtener el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una pureza de menos de 100%, las formulaciones y formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden definirse como composiciones, formulaciones, o formas de dosificación que comprenden el Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad que proporciona la potencia de una cantidad específica del 100% del Compuesto A puro.

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente 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) se encuentra ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular la vida de anaquel, es decir, el almacenamiento a largo plazo para determinar las características tales como vida de anaquel o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. En efecto, agua y el calor aceleran la descomposición. Por lo tanto, el efecto del agua en una formulación puede ser de mayor significancia puesto que la humectación y/o humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, manejo, empaque, almacenamiento, envío, y uso de las formulaciones.

41

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de tal manera que se mantenga la naturaleza anhidra. Por consiguiente, en algunas modalidades, las composiciones anhidras se empacan utilizando materiales conocidos para impedir la exposición al agua de tal manera que puedan incluirse en equipos de formulario adecuados. Ejemplos de paquetes adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plástico o similares, contenedores de dosis unitaria, paquetes de blister y paquetes de tiras.

En este respecto, también se proporciona en la presente un método para preparar una formulación farmacéutica sólida que incluye un ingrediente activo a través de mezclar el ingrediente activo y un excipiente bajo condiciones anhidras o de baja humectación/humedad, en donde los ingredientes se encuentran sustancialmente libres de agua. El método además puede incluir empacar las formulaciones anhidras o sólidas no higroscópicas bajo condiciones de baja humedad. Al utilizar tales condiciones, el riesgo de contacto con agua se reduce y la degradación del ingrediente activo puede impedirse o sustancialmente reducirse.

4.1.1. Segundos Agentes Activos

En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente composiciones y formas de dosificación del Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, el cual además puede comprender uno o más ingredientes activos secundarios. Ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y padecimientos y síntomas asociados con tales enfermedades o trastornos. El Compuesto A, o un profármaco, sal, solvato, o clatrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y *vice versa*.

Específicamente los segundos compuestos activos que pueden contenerse en las formulaciones y las formas de dosificación proporcionadas en la presente varían dependiendo de la indicación específica a tratarse, prevenirse o manejarse.

Por ejemplo, para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer, los

segundos agentes activos incluyen, pero no se limitan a: semaxanib; ciclosporina; etanercept; doxiciclina; bortezomib; acivicin; aclarubicin; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatin; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucin; enloplatin; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofofina; iroplatina; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfiomicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurin; riboprina; safingol; cloruro de safmgol; semustin; simtrazen; esparfosato de sodio; esparomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de

43

teloxantrona; temoporfina; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida; 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; zinostatino; y clorhidrato de zorubicina.

Otros segundos agentes incluyen, pero no se limitan a: dihidroxivitamina D3 de 20-epi-1,25; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecifenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-dorsalizante proteína-1 morfogenética; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; deaminasa de arginina; 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-alethina; betaclamicina B; ácido betulinico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilesperrina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de caseina cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análoga 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; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquna; didemnina B; didox; dietilnorspermina;

dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel;
 docosanol; dolasetrón; doxifluridina; doxorubicina; droloxifeno; dronabinol;
 duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina;
 elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de
 estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósida;
 exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol;
 flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina;
 forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de
 galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de
 glutatión; hepsulfam; heregulin; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido
 ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib
 (Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del
 factor-1 de crecimiento de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones;
 interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina;
 isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplacínólida; kahalalida F;
 triacetato de lamellarin-N; lanreótida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan;
 leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos;
 leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de
 poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipofílico;
 lisoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona;
 loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina;
 manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina;
 inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina;
 metioninasa; metoclopramida; Inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina;
 milimostima; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida;
 saporina del factor de crecimiento de fibroblasto de mitotoxina; mitoxantrona;
 mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; lípido A de
 monofosforilo + estetrocínasa de pared celular de miobacteria; mopidamol;
 agente anti cáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular
 micobacterial; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina;
 nagestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim;
 nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores
 de óxido nítrico; antioxidantes de nitrógeno; nitrulina; oblimersen (Genasense®);
 O6-bencilguanina; octreótida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona;

ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor de citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio de pentosan; pentostatina pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor de activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; proteína modulador inmune a base de proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C, microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; hemoglobina piridoxilada conjugada con polioxietileno; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína ras farnesil; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión de somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjistatina 1; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfinq; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona de estimulación de tiroides; etiopurpurina de etil estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triceribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibitorio del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas receptores de urocinasa; vaporeotida; variolina B; velaresol; veramina;

verdinás; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; cilascorbo; y estimalámero de zinostatina.

Aún 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, oblimersén (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melfalán, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etopósido, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, fluorouracilo, leucovorina, irinotecán, xeloda, CPT-11, interferón alfa, interferón alfa pegilado (por ejemplo, PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatino, daunorrubicina liposómica, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxina, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, fosfato de sodio estramustina (Emcyt®), sulindac y etopósido.

En otras modalidades, ejemplos de segundos agentes específicos de acuerdo con las indicaciones a tratarse, prevenirse, o manejarse pueden encontrarse en las siguientes referencias, todas de las cuales se incorporan en la presente en su totalidad: Patentes de los Estados Unidos nos. 6,281,230 y 5,635,517; Publicaciones de los Estados Unidos nos. 2004/0220144, 2004/0190609, 2004/0087546, 2005/0203142, 2004/0091455, 2005/0100529, 2005/0143344, 2005/0214328, 2005/0239842, 2006/0122228, 2006/0154880 y 2006/0188475.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo del dolor incluyen, pero no se limitan a, terapéuticos convencionales utilizados para tratar o prevenir el dolor, tales como antidepresivos, anticonvulsivos, antihipertensivos, ansiolíticos, bloqueadores de canal de calcio, relajantes musculares, analgésicos no narcóticos, analgésicos opioides, antiinflamatorios, inhibidores de cox-2, agentes inmunomoduladores, agonistas o antagonistas de los receptores alfa-adrenérgico, agentes inmunosupresores, corticosteroides, oxígeno hiperbárico, cetamina, otros agentes anestésicos, antagonistas de NMDA, y otros terapéuticos encontrados, por ejemplo, en la *Physician's Desk Reference* 2003. Ejemplos específicos incluyen,

pero no se limitan a, acetato de ácido salicílico (Aspirin®), celecoxib (Celebrex®), Enbrel®, cetamina, gabapentina (Neurontin®), fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), oxcarbazepina (Trileptal®), ácido valproico (Depakene®), sulfato de morfina, hidromorfona, prednisona, griseofulvina, pentonio, alendronato, difenhidramida, guanetidina, ketorolac (Acular®), tirocalcitonina, dimetilsulfóxido (DMSO), clonidina (Catapress®), bretilio, ketanserina, reserpina, droperidol, atropina, fentolamina, bupivacaína, lidocaína, acetaminofen, nortriptilina (Pamelor®), amitriptilina (Elavil®), imipramina (Tofranil®), doxepina (Sinequan®), clomipramina (Anafranil®), fluoxetina (Prozac®), sertralina (Zoloft®), naproxeno, nefazodona (Serzone®), venlafaxina (Effexor®), trazodona (Desyrel®), bupropion (Wellbutrin®), mexiletina, nifedipina, propranolol, tramadol, lamotrigina, vioxx, ziconotida, cetamina, dextrometorfano, benzodiazepinas, baclofen, tizanidina y fenoxibenzamina.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de la degeneración macular y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un sensibilizador de luz, una integrina, un antioxidante, un interferón, un derivado de xantina, una hormona de crecimiento, un factor neurotrófico, un regulador de neovascularización, un anticuerpo anti-VEGF, una prostaglandina, un antibiótico, un fitoestrógeno, un compuesto anti-inflamatorio o un compuesto antiangiogénesis, o una combinación de los mismos. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, verteporfina, purilitina, un esteroide angiostático, rhuFab, interferón-2 α , pentoxifilina, etiopurpurina de estaño, motexafina, lucentis, lutecio, 9-fluoro-11,21-dihydroxy-16,17-1-methylethilidinebis(oxy)pregna-1,4-dien-3,20-diona, latanoprost (véase Patente de los Estados Unidos No. 6,225,348), tetraciclina y sus derivados, rifamicina y sus derivados, macrólidos, metronidazol (Patentes de los Estados Unidos Nos. 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 de los Estados Unidos N° 6,001,368), acetomida triamcinolona, dexametasona (Patente de los Estados Unidos N° 5,770,589), talidomida, glutatión (Patente de los Estados Unidos N° 5,632,984), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), factor b de crecimiento de transformación (TGF-b), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor activador de plasminógeno tipo 2 (PAI-2), EYE101 (Eyetechnology).

4A
40

Pharmaceuticals), LY333531 (Eli Lilly), Miravant e implante RETISERT (Bausch & Lomb). Todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad para referencia.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de las enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, queratolíticos, retinoides, ácidos α -hidroxi, 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, corticosteroides, ácido transretinoico y colágenos tales como el colágeno de placenta humana, el colágeno de placenta animal, Dermalogen, AlloDerm, Fascia, Cymetra, Autologen, Zyderm, Zyplast, Resoplast e Isolagen.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, diuréticos, glicósidos cardíacos, bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, análogos de prostaciclina, antagonistas de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de PDE V), inhibidores de endopeptidasa, agentes reductores de lípidos, inhibidores de tromboxano, y otros agentes terapéuticos conocidos para reducir la presión de la arteria pulmonar. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, warfarina (Coumadin®), un diurético, un glucósido cardíaco, digoxina-oxígeno, diltiazem, nifedipina, un vasodilatador tal como prostaciclina (por ejemplo, prostaglandina 12 (PGI₂), epoprostenol (EPO, Floran®), treprostinil (Remodulin®), óxido nítrico (NO), bosentan (Tracleer®), amlodipino, epoprostenol (Floran®), treprostinil (Remodulin®), prostaciclina, tadalafil (Cialis®), simvastatina (Zocor®), omapatrilat (Vanlev®), irbesartan (Avapro®), pravastatina (Pravachol®), digoxin, L-arginina, iloprost, betaprost, y sildenafil (Viagra®).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, antraciclina, platino, agente alquilante, oblimersen (Genasense®), cisplatino, ciclofosfamida, temodar, carboplatino, procarbazona, gliadel, tamoxifeno, topotecan, metotrexato, taxotero, irinotecán, capecitabina, cisplatina, tiotepa, fludarabina, carboplatina, daunorrubicina liposomal, citarabina,

49

doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2, GM-CSF, dacarbazina, vinorelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfán, prednisona, bisfosfonato, trióxido de arsénico, vincristina, doxorubicina (Doxil®), paclitaxel, ganciclovir, adriamicina, bleomicina, hialuronidasa, mitomicina C, mepacrina, tiotepa, tetraciclina y gemcitabina.

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

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de los trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a: antibióticos (terapéuticos o profilácticos) tales como, pero no limitados a, ampicilina, tetraciclina, penicilina, cefalosporinas, estreptomina, kanamicina, y eritromicina; antivirales tales como, pero no limitados a, amantadina, rimantadina, aciclovir, y ribavirina; inmunoglobulina; plasma; fármacos de mejoramiento inmunológico tales como, pero no limitados a, levamisol e isoprinosina; agentes biológicos tales como, pero no limitados a, gammaglobulina, factor de transferencia, interleucinas e interferones; hormonas tales como, pero no limitadas a, timic; y otros agentes inmunológicos tales como, pero no limitados a, estimuladores de células B (por ejemplo, BAFF/BlyS), citoquinas (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, las vacunas de péptido viral y tumor).

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a: opioides; un agonista o antagonista de dopamina, tal como, pero no se limita a, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de

pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, y Symmetrel; un inhibidor de MAO, tal como, pero no se limita a, iproniazid, clorgilina, fenelzina e isocarboxazida; un inhibidor de COMT, tal como, pero no se limita a, tolcapona y entacapona; un inhibidor de 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 anti-inflamatorio, tal como, pero no se limita a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina Rho-D, mofetil de micofenolato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindaco, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetin, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro, auranofina, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecida, sulfinpirazona y benzbromarona o betametasona y otros glucocorticoides; y un agente antiemético, tal como, pero no se limita a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperacina, tropisetrón, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse 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, benzodiacepinas,

51

buspirona, amantadina y otros agentes conocidos o convencionales utilizados en los pacientes con lesión/daño de SNC y síndromes relacionados. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: esteroides (por ejemplo, glucocorticoides, tales como, pero no se limita a, metilprednisolona, dexametasona y betametasona); un agente anti-inflamatorio, que incluye, pero no se limita a, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolaco, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina de Rho-D, mofetilo de micofenolato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona; un análogo de cAMP que incluye, pero no se limita a, db-cAMP; un agente que comprende un fármaco de metilfenidato, el cual comprende 1-treo-metilfenidato,

d-treo-metilfenidato,

d1-treo-metilfenidato,

1-eritro-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato, d1-eritro-metilfenidato, y una mezcla de los mismos; y un agente diurético tal como, pero no se limita a, manitol, furosemida, glicerol, y urea.

Ejemplos del segundo agente activo que puede utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, un agente antidepresivo tricíclico, un inhibidor de recaptación de serotonina selectiva, un agente antiepiléptico (gabapentina, pregabalina, carbamazepina, oxcarbazepina, levitiracetam, topiramato), un agente antiaritmico, un agente de bloqueo del canal de sodio, un inhibidor mediador inflamatorio selectivo, un agente opioide, un segundo compuesto inmunomodulador, un agente de combinación, y otro conocido o agentes convencionales utilizados en la terapia de sueño. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, Neurontina, oxicontina, morfina, topiramato, amitriptilina, nortriptilina, carbamazepina, levodopa, L-DOPA, cocaína, α -metil-

tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina, mesilato de fenodolpam, cabergolina, diclorhidrato de pramipexol, ropinorol, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de selegilina, carbidopa, mesilato de pergolida, Sinemet CR, Symmetrel, iproniazida, clorgilina, fenelzina, isocarboxazida, tolcapona, entacapona, salicilato de fisostigmina, sulfato de fisostigmina, bromuro de fisostigmina, bromuro de meostigmina, metilsulfato de neostigmina, cloruro de ambenonim, cloruro de edrofonio, tacrina, cloruro de pralidoxima, cloruro de obidoxima, bromuro de trimedoxima, diacetil monoxim, endrofonio, piridostigmina, demecario, naproxeno de sodio, diclofenaco de sodio, diclofenaco de potasio, celecoxib, sulindac, oxaprozin, diflunisal, etodolac, meloxicam, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, refecoxib, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, sales de oro, Inmunoglobulina de Rho-D, mofetil de micofenolato, ciclosporina, azatioprina, tacrolimus, basiliximab, daclizumab, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen, indometacina, sulindac, ácido mefenámico, meclofenamato de sodio, tolmetina, ketorolaco, diclofenaco, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato de sodio de oro, auranofin, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona, benzbromarona, betametasona y otros glucocorticoides, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, monoetanolamina de acetileucina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinol, tietilperazina, tioproperacina, tropisetron, y una mezcla de los mismos.

Ejemplos de segundos agentes activos que pueden utilizarse para el tratamiento, prevención y/o manejo de hemoglobinopatía y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluyendo recombinante IL-II ("rIL2") y la viruela de los canarios IL-2), IL-10, IL-12, e IL-18; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta-I a, e interferón gamma-I b; y G-CSF; hidroxiurea; butiratos o derivados de butirato; óxido nítrico; urea de hidroxilo;



HEMOXIN™ (Niprisan™; véase la Patente de los Estados Unidos Nº 5,800,819); Antagonistas del canal de Gardos tal como clotrimazol y derivados de triarilmetano; deferoxamina; proteína C; y transfusiones de sangre, o de un sustituto de la sangre, tal como Hemospan™ o Hemospan™ PS (Sangart).

4.2. Proceso para Elaborar las Formas de Dosificación

Las formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el excipiente, el cual constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan al mezclar de manera uniforme (por ejemplo, mezcla directa) el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, forma producto en la presentación deseada (por ejemplo, compactación tal como compactación por rodillo). Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Una forma de dosificación proporcionada en la presente puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente como anteriormente y/o un agente tensioactivo o de dispersión. Las tabletas moldeadas pueden elaborarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. La encapsulación de las formas de dosificación proporcionadas en la presente pueden hacerse utilizando cápsulas de metilcelulosa, alginato de calcio, o gelatina.

En algunas modalidades, los ingredientes activos y excipientes se mezclan directamente y se cargan en, por ejemplo, una cápsula, o se comprimen directamente en tabletas. Una forma de dosificación mezclada directa puede ser más ventajosa que una forma de dosificación compactada (por ejemplo, compactado con rodillo), en ciertos casos, ya que mezclar directamente puede reducir o eliminar los efectos nocivos para la salud que pueden provocarse por partículas transportadas por el aire de ingredientes durante la fabricación utilizando el proceso de compactación.

Formulaciones de mezcla directa pueden ser ventajosas en ciertos casos, debido a que requieren sólo una etapa de mezcla, aquella del activo y excipientes, antes de procesarse en la forma de dosificación final, por ejemplo, tableta o cápsula. Esto puede reducir la producción de partículas transportadas por el aire o polvo a un mínimo, mientras que los procesos de compactación por rodillo pueden ser propensos a producir polvo. En proceso de compactación por rodillo, el material compactado a menudo se muele en partículas más pequeñas para procesamiento adicional. La operación de molienda puede producir cantidades significativas de partículas transportadas por el aire, ya que el propósito de esta etapa en la fabricación es reducir el tamaño de partícula de materiales. El material molido entonces se mezcla con otros ingredientes antes de la fabricación de la forma de dosificación final.

Para ciertos ingredientes activos, en particular para un compuesto con una baja solubilidad, el tamaño de partícula del ingrediente activo se reduce a un polvo fino para ayudar a incrementar la proporción de ingrediente activo de solubilización. El incremento en la proporción de solubilización a menudo es necesario para el ingrediente activo para absorberse efectivamente en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, para los polvos finos a ser directamente mezclados y cargados en las cápsulas, los excipientes deben proporcionar de preferencia ciertas características que hacen los ingredientes adecuados para el proceso de mezclado directo. Ejemplos de tales características incluyen, pero no se limitan a, características de flujo aceptables. En una modalidad, por lo tanto, proporcionado en la presente es el uso de, y composiciones que comprenden, excipientes los cuales pueden proporcionar características, las cuales hacen a la mezcla resultante adecuada para proceso de mezclado directo, por ejemplo, características de buen flujo. En ciertas modalidades, una formulación de tableta de mezcla seca es la forma preferida para elaborar las tabletas proporcionadas en la presente.

4.2.1. Tamizado

El proceso para elaborar las composiciones farmacéuticas de la invención incluye preferiblemente el tamizado del ingrediente activo y el o los excipientes. En una modalidad, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 750

51

micras. En otra modalidad, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz con aberturas de aproximadamente 200 micras a aproximadamente 400 micras. En una modalidad, el ingrediente activo se pasa a través de un tamiz que tiene aberturas de aproximadamente 300 a aproximadamente 400 micras. Dependiendo del o los excipientes utilizados, las aberturas del tamiz varían. Por ejemplo, disgregantes y aglutinantes se pasan a través de aberturas de aproximadamente 430 micras a aproximadamente 750 micras, de aproximadamente 600 micras a aproximadamente 720 micras, de aproximadamente 710 micras. Los lubricantes se pasan típicamente a través de las aberturas más pequeñas, por ejemplo, de un tamiz de aproximadamente 150 micras a aproximadamente 250 micras. En una modalidad, el lubricante se pasa a través de una abertura de tamiz de aproximadamente 210 micras.

4.2.2. Pre-mezcla

Después de que los ingredientes se tamizan, el excipiente y el ingrediente activo se mezclan en un mezclador de difusión. En una modalidad, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 50 minutos, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 45 minutos, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 40 minutos, o de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 minutos. En otra modalidad, el tiempo de mezclado es de aproximadamente 15 minutos.

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

4.2.3. Compactación por Rodillo

En una modalidad, la pre-mezcla puede hacerse pasar opcionalmente a través de un compactador de rodillo con un molino de martillo unido a la descarga del compactador.

4.2.4. Mezcla Final

Cuando, se utiliza un lubricante, por ejemplo, estearil fumarato de sodio y estearato de magnesio, el lubricante se mezcla con la pre-mezcla en el

extremo del proceso para completar la composición farmacéutica. Esta mezcla adicional es de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, o de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 5 minutos.

4.2.5. Formación de Tabletas

La mezcla de la formulación puede formarse en tabletas (por ejemplo, mediante compactación, compresión o moldeo) en el tamaño y forma deseados de tableta utilizando, por ejemplo, una prensa de tabletas u otro equipo de formación de tabletas convencional y técnicas estándar.

4.2.6. Encapsulación

La mezcla de formulación también puede encapsularse opcionalmente en la cubierta de la cápsula de tamaño deseado utilizando, por ejemplo, una máquina de llenado de cápsulas o una prensa de tableta rotatoria.

4.3. Equipos

También se proporcionan paquetes o equipos farmacéuticos que comprenden composiciones farmacéuticas o formas de dosificación proporcionadas en la presente. Un ejemplo de un equipo comprende notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, el cual refleja la notificación de la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

4.4. Métodos de Tratamiento, Prevención y Manejo

Se proporcionan en la presente métodos de tratamiento, prevención, y/o manejo de ciertas enfermedades o trastornos utilizando las formulaciones, composiciones, o formas de dosificación proporcionadas en la presente.

Ejemplos de enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, aquellos trastornos relacionados con PDE4, $\text{TNF}\alpha$, cAMP y/o angiogénesis e incluyen enfermedades o trastornos tales como diversas enfermedades inflamatorias, enfermedades pulmonares, enfermedades autoinmunes y enfermedades inmunológicas. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, inflamación y diversas formas de los mismos, cáncer, trastornos asociados con

angiogénesis, dolor, que incluye, pero no se limita a, el Síndrome de Dolor Regional Complejo ("CRPS"), degeneración macular ("MD") y síndromes relacionados, enfermedades de la piel, trastornos pulmonares, trastornos relacionados con asbestos, enfermedades parasitarias, trastornos de inmunodeficiencia, trastornos de SNC, lesión de SNC, aterosclerosis y trastornos relacionados, sueño disfuncional y trastornos relacionados, hemoglobinopatía y trastornos relacionados (por ejemplo, anemia), tuberculosis y trastornos relacionados, trastornos relacionados con PDE4/TNF α , enfermedades infecciosas, y otras diversas enfermedades y trastornos.

En una modalidad, las enfermedades o trastornos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, virales, genéticas, alérgicas, de la piel y autoinmunes. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, artritis, VIH, hepatitis, acné, síndrome de dificultad respiratoria en adulto, enfermedades de resorción ósea, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas, dermatitis, dermatomiositis, fibrosis quística, Liqueur Plano, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por reperfusión postisquémica, meningitis, psoriasis, enfermedad fibrótica, caquexia, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de injertos, enfermedad autoinmune, espondilitis reumatoide, enfermedad de Behcet, dermatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, rosácea, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, ENL en lepra, sarcoidosis, daño por radiación, cáncer, asma, uveítis, o lesión alveolar hiperóxica.

En una modalidad, la enfermedad es psoriasis. En otra modalidad, la psoriasis es psoriasis en placa.

En otra modalidad, la enfermedad es artritis. En otra modalidad, la artritis es artritis psoriásica, artritis reumatoide, osteoartritis o artritis gotosa aguda.

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

En otra modalidad, la enfermedad es colitis ulcerativa.

En otra modalidad, la enfermedad es enfermedad de Behcet.

En otra modalidad, la enfermedad es enfermedad de Crohn.

En otra modalidad, la enfermedad es sarcoidosis. En otra modalidad, la sarcoidosis es sarcoidosis cutánea crónica.

En otra modalidad, la enfermedad es uveítis.

En otra modalidad, la enfermedad es rosácea.

En otra modalidad, la enfermedad es Liquen Plano.

En otra modalidad, se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir y/o manejar diversas de otras enfermedades o trastornos utilizando las composiciones y formulaciones que proceden en la presente. Ejemplos de otras enfermedades o trastornos se proporcionan en lo siguiente.

Ejemplos de cáncer y padecimientos precancerosos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos nos. 6,281,230 y 5,635,517 para Muller et al., en diversas publicaciones de patente de los Estados Unidos para Zeldis, que incluyen los nos. de publicación. 2004/0220144A1, publicado el 4 de noviembre de 2004 (Tratamiento del Síndrome mielodisplásico); 2004/0029832A1, publicado el 12 de febrero de 2004 (Tratamiento de Diversos Tipos de Cáncer); y 2004/0087546, publicado el 6 de mayo de 2004 (Tratamiento de Enfermedades Mieloproliferativas). Los ejemplos también incluyen aquellos descritos en la WO 2004/103274, publicada el 2 de diciembre de 2004. Todas estas referencias se incorporan en la presente en sus totalidades para referencia.

Ciertos ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cánceres de la piel, tal como melanoma; nódulos linfáticos; mama; cérvix; útero; tracto gastrointestinal; 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, tales como mieloma múltiple y leucemias agudas y crónicas, por ejemplo, leucemia linfoblástica, mielogenosa, linfocítica y mielocítica. Los compuestos proporcionados en la presente pueden utilizarse para tratar, prevenir o manejar ya sea tumores primarios o metastásicos.

Otros cánceres incluyen, pero no se limitan a, maligno avanzado, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis de cerebro múltiple, glioblastoma multiforme, glioblastoma, glioma de tallo cerebral, tumor de cerebro maligno con deficiente prognosis, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes de C & D,

59

carcinoma colorrectal resecable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloplástica aguda carotipo, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma cutáneo de células B, linfoma difuso de células B, linfoma folicular de bajo grado, melanoma metastático (melanoma localizado, que incluye, pero no se limita a, melanoma ocular), mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma maligno y efusión pleural, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejidos blandos, esclerodermia, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomiosarcoma, fibrodisplasia osificante progresiva, cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal, sarcoma de tejidos blandos de alto riesgo resecado, carcinoma hepatocelular irresecable, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma latente, mieloma indolente, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de próstata andrógeno independiente, cáncer de próstata no metastático de etapa IV andrógeno dependiente, cáncer de próstata sensible a hormonas, cáncer de próstata sensible a quimioterapia, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma medular tiroideo, y leiomioma. En una modalidad específica, el cáncer es metastático. En otra modalidad, el cáncer es refractario o resistente a quimioterapia o radiación.

En una modalidad, las enfermedades o trastornos son diversas formas de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda, que incluye leucemias que son residentes, refractarias o resistentes, como se describe en la publicación de los Estados Unidos No. 2006/0030594, publicada el 9 de febrero de 2006, la cual se incorpora en su totalidad para referencia.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. La leucemia incluye, pero no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser residente, refractaria o resistente a la terapia convencional. El término "residente" se refiere a una situación en donde los pacientes que han tenido una remisión de leucemia después de la terapia tienen un regreso de células de leucemia en la médula ósea y una disminución de los glóbulos blancos normales. El término "refractario o resistente" se refiere a una circunstancia donde los pacientes, incluso

después de tratamiento intensivo, tienen células de leucemia residuales en su médula ósea.

En otra modalidad, las enfermedades o trastornos son diversos tipos de linfomas, que incluyen linfoma de no Hodgkin (NHL). El término "linfoma" se refiere a un grupo heterogéneo de neoplasmas que surgen en los sistemas reticuloendotelial y linfático. "NHL" se refiere a proliferación monoclonal maligna de células linfoides en sitios del sistema inmune, que incluye nódulos linfáticos, médula ósea, bazo, hígado y tracto gastrointestinal. Ejemplos de NHL incluyen, pero no se limitan a, linfoma de célula del manto (MCL), linfoma linfocítico de diferenciación intermedia, linfoma linfocítico intermedio (ILL), linfoma linfocítico difuso pobremente diferenciado (PDL), linfoma centrocítico, linfoma difuso de célula pequeña escindida (DSCCL), linfoma folicular, y cualquier tipo de los linfomas de células del manto que se pueden ver bajo el microscopio (nodular, difuso, blástico y linfoma de la zona de manto).

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 de la coroides, enfermedades neovasculares de retina, y rubeosis (neovascularización del ángulo). 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 asbestos, trastorno veterinario, hipercalcemia asociada con malignidad, apoplejía, choque circulatorio, periodontitis, gingivitis, anemia macrocítica, anemia refractaria y síndrome de supresión de 5q.

Ejemplos de dolor incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en la publicación de patente de los Estados Unidos no. 2005/0203142, publicada el 15 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Los tipos de dolor específicos incluyen, pero no se limitan a, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor mezclado de dolor nociceptivo y neuropático, dolor visceral, migraña, dolor de cabeza y post-operatorio.

Ejemplos de dolor nociceptivo incluyen, pero no se limitan a, dolor asociado con quemaduras químicas o térmicas, cortes de la piel, contusiones de la piel, osteoartritis, artritis reumatoide, tendonitis y dolor miofacial.

Ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, CRPS de tipo I, CRPS de tipo II, distrofia simpática refleja (RSD), distrofia neurovascular refleja, distrofia refleja, síndrome de dolor mantenido por el simpático, causalgia, atrofia de Sudeck del hueso, algoneurodistrofia, síndrome de hombro-mano, distrofia postraumática, neuralgia trigeminal, neuralgia post herpética, dolor relacionado con cáncer, dolor del miembro fantasma, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor por lesión en la médula espinal, dolor post-apoplejía central, radiculopatía, neuropatía diabética, dolor post-apoplejía, neuropatía luética, y otros padecimientos neuropáticos dolorosos, tales como aquellos inducidos por fármacos tales como vincristina y velcade.

Como se utiliza en la presente, los términos "síndrome de dolor regional complejo", "CRPS" y "CRPS y síndromes relacionados" significa un trastorno de dolor crónico caracterizado por uno o más de los siguientes: dolor, ya sea espontáneo o invocado, que incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo que usualmente no es doloroso) e hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo que usualmente es medianamente doloroso); dolor que es desproporcionado al evento desencadenante (por ejemplo, años de dolor severo después de un esguince de tobillo); dolor regional que no se limita a una sola distribución del nervio periférico; y desregulación autonómica (por ejemplo, edema, alteración en el flujo sanguíneo e hiperhidrosis) asociado con cambios tróficos en la piel (anormalidades en el crecimiento de pelo y uñas y ulceración cutánea).

Ejemplos de MD y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de patente de los Estados Unidos no. 2004/0091455, publicada el 13 de mayo de 2004, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, MD (seca) atrófica, MD (húmeda) exudativa, maculopatía relacionada con la edad (ARM), neovascularización coroidal (CNVM), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (PED), y atrofia del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0214328A1, publicada el 29 de septiembre de 2005, la cual se incorpora en la presente para

referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, queratosas y síntomas relacionados, enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con crecimiento excesivo de la epidermis, acné y arrugas.

Como se utiliza en la presente, el término "queratosis" se refiere a cualquier lesión en la epidermis marcada por la presencia de crecimiento excesivo circunscrito 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 estuco. El término "queratosis actínica" también se refiere a queratosis senil, queratosis senilis, verruga senilis, plana senilis, queratosis solar, queratoderma o queratoma. El término "queratosis seborreica" también se refiere a la verruga seborreica, verruga senil, o papiloma de célula basal. La queratosis se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: aparición de partes ásperas, con escamas, pápulas eritematosas, placas, espículas o nódulos en superficies expuestas (por ejemplo, cara, manos, oídos, cuello, piernas y tórax), las excrecencias de queratina se denominan como cuernos cutáneos, hiperqueratosis, telangiectasias, elastosis, lentigos pigmentados, acantosis, paraqueratosis, disqueratosis, papilomatosis, hiperpigmentación de las células basales, atipia celular, figuras mitóticas, adhesión de célula-célula anormal, infiltrados inflamatorios densos y pequeña prevalencia de carcinomas de células escamosas.

Ejemplos de enfermedades o trastornos de la piel caracterizados con crecimientos excesivos de la epidermis incluyen, pero no se limitan a, cualesquier condiciones, enfermedades o trastornos marcados por la presencia de crecimiento excesivo de la epidermis, incluyendo, pero no limitado a, infecciones asociadas con virus de papiloma, queratosis arsenical, signo de Leser-Trelat, disqueratoma verrugosa (WD), espinulosa tricostasis (TS), eritroqueratodermia variabilis (EKV), ictiosis fetal (ictiosis arlequín), almohadillas en los nudillos, melanoacantoma cutánea, 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 nevus epidérmico (ENS), ictiosis vulgar, molusco contagioso, prurigo nodular, y acantosis nigricans (AN).

Ejemplos de trastornos pulmonares incluyen, pero no se limitan a,

63

aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0239842A1, publicada el 27 de octubre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen hipertensión pulmonar y trastornos relacionados. Ejemplos de hipertensión pulmonar y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a: hipertensión pulmonar primaria (HPP); hipertensión pulmonar secundaria (SPH); PPH familiar; PPH esporádica; hipertensión pulmonar percapilar; hipertensión arterial pulmonar (HAP); hipertensión arterial pulmonar; hipertensión pulmonar idiopática; arteriopatía pulmonar trombótica (TPA); arteriopatía pulmonar plexogénica; hipertensión pulmonar de clases I a IV funcionales; e hipertensión pulmonar asociada con, relacionada a, o secundaria a, la disfunción ventricular izquierda, enfermedad valvular mitral, pericarditis constrictiva, estenosis aórtica, cardiomiopatía, fibrosis mediastinal, drenaje venoso pulmonar anómalo, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad vascular de colágeno, cardiopatía congénita, infección por virus de VIH, fármacos y toxinas tales como fenfluraminas, cardiopatía congénita, hipertensión venosa pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, trastornos respiratorios durante el sueño, trastorno de hipoventilación alveolar, exposición crónica a gran altitud, enfermedad pulmonar neonatal, displasia alveolar-capilar, enfermedad de células falciformes, otro trastorno de coagulación, tromboembolia crónica, enfermedad del tejido conectivo, lupus que incluye lupus sistémico y cutáneo, esquistosomiasis, sarcoidosis o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Ejemplos de trastornos relacionados con asbestos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0100529, publicada el 12 de mayo de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, asbestosis, derrame pleural maligno, derrame exudativo benigno, placas pleurales, calcificación pleural, engrosamiento pleural difuso, atelectasia redonda masas fibróticas y cáncer de pulmón.

Ejemplos de enfermedades parasitarias incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0154880, publicada el 13 de julio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia. Las enfermedades parasitarias incluyen enfermedades y trastornos provocados por parásitos intracelulares humanos tales como, pero no limitados a,

<i>P. falcifarum,</i>	<i>P. ovale,</i>
<i>P. vivax,</i>	<i>P. malariae,</i>
<i>L. aethiopica,</i>	<i>L. major,</i>
<i>L. braziliensis,</i>	<i>T. Gondii,</i>
<i>B. coli,</i>	<i>C. parvum,</i>
	<i>C. cayetanensis,</i>
	<i>E. histolytica,</i>

I. belli, *S. mansonii*, *S. haematobium*, *Trypanosoma ssp.*, *Toxoplasma ssp.*, y *O. volvulus*. Otras enfermedades y trastornos causados por parásitos intracelulares no humanos tales como, pero no limitados a, *Babesia bovis*, *Babesia canis*, *Babesia Gibsoni*, *Besnoitia darlingi*, *Cytauxzoon felis*, *Eimeria ssp.*, *Hammondia ssp.*, y *Theileria spp.*, también se abarcan. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, malaria, babesiosis, tripanosomiasis, leishmaniasis, toxoplasmosis, meningoencefalitis, queratitis, amebiasis, giardiasis, criptosporidiosis, isosporiasis, ciclosporiasis, microsporidiosis, ascariasis, tricuriasis, ancilostomiasis, estrongiloidiasis, toxocariasis, triquinosis, filariasis linfática, oncocercosis, filariasis, esquistosomiasis y dermatitis causada por esquistosomas animales.

Ejemplos de trastornos de inmunodeficiencia incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0188475, publicada el 24 de agosto de 2006. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, deficiencia de adenosina deaminasa, la deficiencia de anticuerpos con Igs normal o elevada, ataxia-tenlangiectasia, síndrome de linfocito desnudo, inmunodeficiencia variable común, deficiencia de Ig con hiper-IgM, supresiones de Ig de cadena pesada, deficiencia de IgA, inmunodeficiencia con timoma, disgenesia reticular, síndrome de Nezelof, deficiencia de subclase IgG selectiva, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, síndrome Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia enlazada al cromosoma X, inmunodeficiencia combinada severa enlazada al cromosoma X.

Ejemplos de trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0143344, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple distinta de los trastornos neuroinmunológicos tales como el síndrome de Tourette, delirio, o alteraciones en la consciencia que ocurren durante un periodo corto de tiempo, y trastorno amnésico, o deterioros de

la memoria discreta que ocurren en la ausencia de otros deterioros del sistema nervioso central.

Ejemplos de lesiones del SNC y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2006/0122228, publicada el 8 de junio de 2006, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, lesión/daño del SNC y síndromes relacionados, que incluyen, pero no se limitan 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 post-traumática, estado vegetativo crónico, SCI completo, SCI incompleto, SCI aguda, SCI subagudo, SCI crónico, síndrome medular central, síndrome de Brown-Sequard, Síndrome medular anterior, síndrome de cono medular, síndrome de cauda equina, choque neurogénico, choque espinal, nivel de alteración de la conciencia, cefalea, náuseas, vómito, pérdida de memoria, vértigo, diplopía, visión borrosa, inestabilidad emocional, alteraciones del sueño, irritabilidad, incapacidad para concentrarse, nerviosismo, alteraciones del comportamiento, déficit cognitivo y ataques.

Ejemplos de aterosclerosis y padecimientos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2002/0054899, publicada el 9 de mayo de 2002, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, todas las formas de padecimientos que implican aterosclerosis, incluyendo restenosis después de la intervención vascular tal como angioplastia, endoprótesis, aterectomía e injerto. Todas las formas de intervención vascular se contemplan en la presente, incluyendo enfermedades del sistema cardiovascular y renal, tales como, pero no limitadas a, angioplastia renal, intervención coronaria percutánea (ICP), angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), angioplastia transluminal percutánea carótida (PTA), injerto de derivación coronaria, angioplastia con implantación de endoprótesis, intervención transluminal percutánea periférica de las arterias iliaca, femoral o poplítea, y la intervención quirúrgica utilizando injertos artificiales impregnados. El siguiente diagrama proporciona un listado de las arterias sistémicas principales que pueden

necesitar tratamiento, todas de las cuales se contemplan en la presente:

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Axilar	Hombro y axila
Braquial	Parte superior del brazo
Braquiocefálico	Cabeza, cuello y brazo
Celiaca	Dividida en arteria gástrica izquierda, esplénica y hepática
Carótida común	Cuello
Iliaco común	Dividida en arterias iliaca externa e interna
Coronaria	Corazón
Femoral profundo	Muslo
Digital	Dedos
Dorsal del pie	Pie
Carótida externa	Regiones de cuello y cabeza externa
Iliaca externa	Arteria femoral
Femoral	Muslo
Gástrica	Estómago
Hepática	Hígado, vesícula biliar, páncreas y duodeno
Mesentérica inferior	Colón descendente, recto y pared de la pelvis
Carótida interna	Regiones de cuello y cabeza interna
Iliaca interna	Recto, vejiga urinaria, genitales externos, glúteos, útero y vagina
Gástrico izquierdo	Esófago y estómago
Sacra media	Sacro
Ovárica	Ovarios
Arco palmar	Mano
Perineal	Pantorrilla
Poplítea	Rodilla
Tibia posterior	Pantorrilla
Pulmonar	Pulmones

Arteria	Áreas Corporales Suministradas
Radial	Brazo

6X

Renal	Riñón
Esplénica	Estómago, páncreas y bazo
Subclavia	Hombro
Mesentérica superior	Páncreas, intestino delgado, colón ascendente y transversal
Testicular	Testículos
Del codo	Antebrazo

Ejemplos de sueño disfuncional y síndromes relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0222209A1, publicada el 6 de octubre de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, ronquidos, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, terrores nocturnos, sonambulismo, ingesta nocturna, y sueño disfuncional asociado con padecimientos neurológicos o inflamatorios crónicos. Los padecimientos neurológicos o inflamatorios crónicos 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 (diabética, post-herpética, traumática o inflamatoria), y trastornos neurodegenerativos tales como Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, bradicinesia; rigidez muscular; temblor parkinsoniano; andar parkinsoniano; acinesia; depresión; memoria a largo plazo deteriorada, síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS); demencia; inestabilidad postural; trastornos hipocinéticos; trastornos de sinucleína; atrofas sistémicas múltiples; degeneración estriatonigral; atrofia olivopontocerebral; síndrome de Shy-Drager; enfermedad de neuronas motrices con características parkinsonianas; demencia de los cuerpos de Lewy; trastornos patológicos de Tau; parálisis supranuclear progresiva; degeneración corticobasal; demencia frontotemporal; trastornos patológicos por amiloide; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo; enfermedad de Wilson; enfermedad de Hallervorden-Spatz; enfermedad de Chediak-Hagashi; ataxia espinocerebelar SCA-3; parkinsonismo distónico enlazado al cromosoma X; enfermedad priónica; trastornos hipercinéticos; corea; balismo; temblores distónicos; Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS); trauma del

CNS y mioclonos.

Ejemplos de hemoglobinopatía y trastornos relacionados se incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de los Estados Unidos no. 2005/0143420A1, publicada el 30 de junio de 2005, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, hemoglobinopatía, anemia de células calciformes, y cualesquier otros trastornos relacionados con la diferenciación de células CD34+.

Ejemplos de tuberculosis (TB) y trastornos relacionados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la publicación de PCT no. WO 2010/093588, publicada el 9 de febrero de 2010, la cual se incorpora en la presente para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, TB pulmonar y TB extrapulmonar (lesiones de TB remotas) tales como, pero no limitado a, TB genitourinaria (por ejemplo, TB de riñón), meningitis tuberculosa, TB militar, peritonitis tuberculosa, pericarditis tuberculosa, linfadenitis tuberculosa, TB de huesos y articulaciones, TB gastrointestinal, y TB del hígado. En ciertas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para tratar, prevenir, y/o manejar los síntomas asociados con TB. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tos, disnea, linfadenopatía ilear, atelectasis segmentaria, inflamación de los ganglios, atelectasis lobar, cavilación pulmonar, fiebre, dolor de cabeza incesante, náusea, somnolencia, estupor, coma, rigidez en el cuello, debilidad, y malestar general.

Trastornos relacionados con TB a menudo incluyen otras infecciones microbacterianas, síntomas de las cuales se asemejan a aquellas de TB. Ejemplos de tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, trastornos causados por el complejo *M. avium* (MAC; *M. avium* y *M. intracellulare*), *M. kansasii*, *M. xenopy*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. leprae*, y complejo *M. fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*). Ejemplos de trastornos provocados por estas microbacterias incluyen, pero no se limitan a, enfermedades pulmonares, linfadenitis, enfermedades cutáneas, heridas e infecciones por cuerpos extraños. En ciertas modalidades, el tratamiento, prevención y/o manejo de otras enfermedades granulomatosas también se abarcan en la presente. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a: agentes infecciosos provocados por enfermedades tales como histoplasmosis, criptococcus, esquistosomiasis, y leishmaniasis; reacciones alérgicas provocadas por enfermedades tales como beriliosis; enfermedades

causadas por agentes no infecciosos tales como neumonía por aspiración y reacción a cuerpos extraños; generalmente enfermedades provocadas tales como enfermedad granulomatosa crónica; y enfermedades de causas desconocidas tales como sarcoidosis, enfermedad de Crohn y fiebre por arañazo de gato.

Ejemplos de trastornos relacionados con $TNF\alpha$ incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en WO 98/03502 y WO 98/54170, ambas de las cuales se incorporan en la presente en su totalidad para referencia. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: endotoxemia o síndrome de choque tóxico; caquexia; síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedades por reabsorción ósea tal como artritis; hipercalcemia; Reacción de Injerto contra Huésped; malaria cerebral; inflamación; crecimiento tumoral; enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas; lesión por reperfusión; infarto al miocardio; apoplejía; choque circulatorio; artritis reumatoide; enfermedad de Crohn; infección por VIH y SIDA; otros trastornos tales como artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica y otros padecimientos artríticos, choque séptico, sepsis, choque endotóxico, enfermedad de injerto contra huésped, emaciación, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, ENL en lepra, VIH, SIDA, e infecciones oportunistas en SIDA; trastornos tales como choque séptico, sepsis, choque endotóxico, choque hemodinámico y síndrome de sepsis, lesión por reperfusión post isquémica, malaria, infección microbacteriana, meningitis, soriasis, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad fibrótica, caquexia, rechazo de injerto, padecimientos oncogénicos o cancerosos, asma, enfermedad autoinmune, daños por radiación, y lesión alveolar hiperóxica; infecciones virales, tales como aquellas provocadas por los virus del herpes; conjuntivitis viral; o dermatitis atópica.

En otras modalidades, el uso de formulaciones, composiciones o formas de dosificación proporcionadas en la presente en diversas aplicaciones inmunológicas, en particular, como adyuvantes de vacuna, particularmente adyuvantes de vacuna contra el cáncer, como se describen en la Publicación de los Estados Unidos N° 2007/0048327, publicada el 1 de marzo de 2007, la cual se incorpora en la presente en su totalidad para referencia, también se abarca. Estas modalidades también se refieren a los usos de las composiciones, formulaciones, o formas de dosificación proporcionadas en la presente en combinación con vacunas para tratar o prevenir cáncer o enfermedades infecciosas, y otros

diversos usos tales como reducción o desensibilización de reacciones alérgicas.

5. EJEMPLOS

Las modalidades proporcionadas en la presente pueden entenderse más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos están destinados a ser ilustrativos de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación proporcionadas en la presente, pero no son de ninguna manera limitantes.

5.1. Formulación del Núcleo

La Tabla 1 ilustra una formulación por lote y formulación de dosificación oral para una porción de núcleo que contiene el Compuesto A.

Tabla 1

Nombre Comercial	Nombre Común	Porcentaje en peso
Compuesto A		10.00%
316, Fast-Flo®	Monohidrato de Lactosa	60.00%
Avicel® PH-102	Celulosa Microcristalina	26.25%
Ac-Di-Sol®	Croscarmelosa de Sodio	3.00%
	Estearato de Magnesio	0.75%

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

5.2. Formulaciones de Recubrimiento

5.2.1. Formulación de Recubrimiento 1

Tres formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 2 siguiente:

Tabla 2

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Alcohol Polivinílico	40.0	40.0	40.0
Macrogol/PEG 3350	20.2	20.2	20.2
Talco	14.8	14.8	14.8
Dióxido de Titanio	24.6	12.13	22.99
Óxido de Hierro Rojo	0.4	1.22	1.18
Óxido de Hierro Amarillo	-	11.65	0.43
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.4

5.2.2. Formulación de Recubrimiento 2

Tres formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 3 siguiente:

Tabla 3

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Monohidrato de Lactosa	33.0	33.0	31.0 [¿correcto?]
Hipromelosa 6cP	31.0	31.0	31.0
Macrogol/PEG 3350	5.0	5.0	5.0
Triacetina	4.0	4.0	4.0
Dióxido de Titanio	26.5	12.47	26.0 [¿correcto?]
Óxido de Hierro Rojo	0.5	2.1	1.7
Óxido de Hierro Amarillo	-	12.43	0.6
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.7

5.2.3. Formulación de Recubrimiento 3

Tres formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 4 siguiente:

Tabla 4

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Polidextrosa FCC	26.0	26.0	26.0
Hipromelosa 15cP	31.0	31.0	31.0
Talco	7.0	7.0	7.0
Maltodextrina	5.0	5.0	5.0
Triglicéridos de Cadena Media	2.0	2.0	2.0
Dióxido de Titanio	28.5	14.47	26.0
Óxido de Hierro Rojo	0.5	2.1	1.7
Óxido de Hierro Amarillo	-	12.43	0.6
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.7

5.2.4. Formulación de Recubrimiento 4

Tres Formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y

72

beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 5 siguiente:

Tabla 5

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Polidextrosa FCC	26.0	26.0	26.0
Hipromelosa 15cP	31.0	31.0	31.0
Talco	7.0	7.0	7.0
Maltodextrina	5.0	5.0	5.0
Dióxido de Titanio	30.5	16.47	28.0
Óxido de Hierro Rojo	0.5	2.1	1.7
Óxido de Hierro Amarillo	-	12.43	0.6
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.7

5.2.5. Formulación de Recubrimiento 5

Tres formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 6 siguiente:

Tabla 6

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Polidextrosa FCC	26.0	26.0	26.0
Hipromelosa 15cP	31.0	31.0	31.0
Talco	7.0	7.0	7.0
Maltodextrina	5.0	5.0	5.0
Triacetina	4.0	4.0	4.0
Dióxido de Titanio	26.5	12.47	24.0
Óxido de Hierro Rojo	0.5	2.1	1.7
Óxido de Hierro Amarillo	-	12.43	0.6
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.7

5.2.6. Formulación de Recubrimiento 6

Tres formulaciones de recubrimiento, que tienen el color rosa, café y beige, respectivamente, se elaboraron utilizando los ingredientes listados en la Tabla 7 siguiente:

Tabla 7

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
Polidextrosa FCC	13.0	13.0	13.0
Hipromelosa 15cP	44.0	44.0	44.0
Talco	7.0	7.0	7.0
Maltodextrina	5.0	5.0	5.0
Triglicéridos de Cadena Media	4.0	4.0	4.0
Dióxido de Titanio	26.5	12.47	24.0
Óxido de Hierro Rojo	0.5	2.1	1.7
Óxido de Hierro Amarillo	-	12.43	0.6
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.7

77

5.3 Formulación de Tableta (Núcleo + Recubrimiento)

Una formulación de tableta completa, incluyendo núcleo y recubrimiento, se elaboró utilizando los ingredientes listados en la Tabla 8 siguiente:

Ingrediente (% en p/p)	Rosa	Café	Beige
<u>Núcleo</u>			
Compuesto A	10.00	10.00	10.00
Monohidrato de Lactosa (316, Fast-Flo®)	60.00	60.00	60.00
Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-102)	26.25	26.25	26.25
Croscarmelosa de Sodio (Ac-di-sol®)	3.00	3.00	3.00
Estearato de Magnesio	0.75	0.75	0.75
Total	100	100	100
<u>Recubrimiento</u>			
Alcohol Polivinílico	40.00	40.00	40.00
Macrogol/PEG 3350	20.20	20.20	20.20
Talco	14.80	14.80	14.80
Dióxido de Titanio	24.60	12.13	22.99
Óxido de Hierro Rojo	0.40	1.22	1.18
Óxido de Hierro Amarillo	-	11.65	0.43
Óxido de Hierro Negro	-	-	0.40
Total	100	100	100

5.4. Estabilidad de la Formulación

Las tabletas se revistieron con diferentes formulaciones de color basadas en el alcohol polivinílico. (Véase sección 5.3, en lo anterior). El recubrimiento de color se aplicó para lograr 4% de ganancia en peso de las formulaciones de núcleo. Para algunas de las tabletas, el recubrimiento se continuó con la suspensión de recubrimiento transparente para lograr un objetivo de 1% de ganancia en peso (es decir, un total de 5% de ganancia en peso). Las tabletas se colocaron en cámaras de estabilidad de plato abierto bajo condiciones de temperatura y de humedad acelerada (40°C/75% de HR) para evaluar los cambios de color.

No hubo desvanecimiento de color observado para las tabletas después de 24 horas, 48 horas y 72 horas. Se observó una ligera opacidad en el

color para las tabletas revestidas con color transparente después de 72 horas. Los resultados indican que la formulación descrita en la Sección 5.3 en lo anterior, con o sin recubrimiento transparente, tiene estabilidad adecuada, particularmente con respecto a los cambios de color.

Aunque los ejemplos de ciertas modalidades particulares se proporcionan en la presente, será aparente para aquellos con experiencia en la técnica que varios cambios y modificaciones pueden hacerse. Tales modificaciones también se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.