

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIONES DE INYECCIÓN CON BASE EN ACEITE DE SÉSAMO.

2 Datos del Solicitante

Nombre:	3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	3m Center, P.O.Box 33427,	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MINNESOTA - ST. PAUL
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE			
Número:		516861771948-	

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY	NN	516861771948

4 Datos del Inventor

Nombre:	Joseph BEAURLINE	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co	
Dirección:	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MINNESOTA - ST. PAUL	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -				
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	BEAURLINE Joseph	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	ELVECROG James	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	VASILAKOS John	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	CAPECCHI John, T	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	JOHNSON Karen, E.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MINNESOTA	ST. PAUL	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MINNESOTA	ST. PAUL	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center

3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MINNESOTA	ST. PAUL	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MINNESOTA	ST. PAUL	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	MINNESOTA	ST. PAUL	c/o 3m Innovative Properties Company 3M Center

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE				
Número:		66783790-		

Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/063095	Fecha Solicitud:	30/10/2014
Número Publicacion:		WO 2015/069535	Fecha Publicacion:	14/05/2015

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO		
----------	-----------------------------------	--	--	--

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/900,255	05/11/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		30	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de inyección con base en aceite de sésamo

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud de Patente Provisional Estadounidense número de serie 61/900,255, presentada el 05 de noviembre 2013, cuya descripción completa se incorpora aquí mediante referencia.

Antecedentes

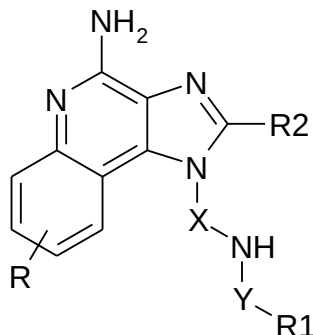
- 10 Se han producido importantes avances en los últimos años en cuanto a la comprensión del sistema inmunitario y el descubrimiento de compuestos de fármacos para modificar la respuesta inmunitaria para tratar o prevenir la enfermedad. Dichos compuestos modificadores de respuesta inmunitaria ("IRM") se han descubierto en una variedad de clases de compuestos, que incluyen imidazoquinolina aminos, imidazopiridina aminos, cicloalquilimidazopiridina aminos 7, 7-fusionadas, imidazoquinolina aminos 1,2-punteadas, tiazoloquinolina aminos, oxazoloquinolina aminos, tiazolopiridina aminos, 15 oxazolopiridina aminos, imidazonaftiridina aminos, imidazotetrahidronaftiridina aminos, y tiazolonaftiridina aminos. Véase, por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 4,689,338; 4,929,624; 5,266,575; 5,268,376; 5,346,905; 5,352,784; 5,389,640; 5,446,153; 5,482,936; 5,756,747; 6,110,929; 6,194,425; 6,331,539; 6,376,669; 6,451,810; 6,525,064; 6,541,485; 6,545,016; 6,545,017; 6,573,273; 6,656,938; 6,660,735; 6,660,747; 6,664,260; 6,664,264; 20 6,664,265; 6,667,312; 6,670,372; 6,677,347; 6,677,348; 6,677,349; 6,683,088; 6,756,382; 7,799,800; Publicaciones de Patente Estadounidense Nos. 2012/040461 y 2013/0230578. Muchos de estos compuestos han demostrado actividad inmunoestimulante potente, antiviral y antitumoral (que incluye anticáncer), y también han demostrado ser útiles como adyuvantes y tratamientos de vacuna para enfermedades mediadas por TH2.
- 25 Sin embargo, la capacidad de proporcionar beneficios terapéuticos deseados de dichos compuestos depende de una variedad de factores, que incluye el alcance a los que se pueden formular y entregar en una forma que es adecuada para tratamientos particulares. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos métodos y formulaciones para proporcionar los beneficios terapéuticos potenciales de estos compuestos de fármacos inmunomodificadores importantes.
- 30

Resumen

- 35 Aunque muchas enfermedades se pueden tratar mediante suministro sistémico de los compuestos modificadores de respuestas inmunitarias, el suministro sistémico puede tener aumento de efectos secundarios negativos, tales como inducción de TNF sistémica, en comparación con el suministro localizado, y también puede limitar la cantidad de compuesto de IRM terapéuticamente disponible para tratar la enfermedad al dispersarlo por todo el cuerpo. Aunque se han hecho algunos avances en el suministro localizado de IRM (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 7,799,800; y Publicaciones de Patente Estadounidense Nos. 2004/0265351; 2009/0035323; y 2013/0230578), subsiste 40 la necesidad de formulaciones estables que proporcionen un aumento de la localización de suministro de IRM.

Se ha encontrado que las formulaciones que comprenden un compuesto de IRM, etanol, y aceite de sésamo proporciona compuestos de IRM localmente activos durante un período prolongado de tiempo.

La presente invención proporciona formulaciones inyectables que comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto Modificador de Respuesta Inmunitaria (IRM). El compuesto de IRM de forma general tiene la fórmula (I):



5 en donde R, R₂, X, Y, y R₁ son como se define adelante.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para suministrar las formulaciones farmacéuticas descritas aquí, que comprende inyectar la formulación en un sujeto.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad, que comprende inyectar en un sujeto en necesidad de tratamiento de la enfermedad una cualquiera de las formulaciones descritas aquí.

En otro aspecto, la presente invención proporciona adicionalmente un método para elaborar formulaciones farmacéuticas que comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto de IRM de la fórmula I.

15 Los términos “comprende” y variaciones del mismo no tienen un significado limitante cuando estos términos aparezcan en la descripción y reivindicaciones.

Como se utiliza aquí, “un”, “una”, “el”, “por lo menos uno” y “uno o más” se utilizan de forma intercambiable.

20 Aquí también, las frases de rangos numéricos mediante criterios de valoración incluyen todos los números incluidos dentro de ese rango (por ejemplo, de 1 a 5 incluye 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5, etc.).

25 “Inducen” y variaciones del mismo se refieren a cualquier aumento medible en la actividad celular. Por ejemplo, la inducción de una respuesta inmunitaria puede incluir, por ejemplo, un aumento en la producción de una citoquina, activación, proliferación, o maduración de una población de células inmunitarias, y/u otro indicador de un aumento de la función inmunitaria.

“Terapéutico” y variaciones del mismo se refieren a un tratamiento que mejora uno o más síntomas o signos clínicos existentes asociados con una afección.

30 “Tratar” o variaciones del mismo se refieren a reducir, limitar el progreso, mejorar, prevenir, o resolver, en cualquier grado, los síntomas o signos relacionados con una afección.

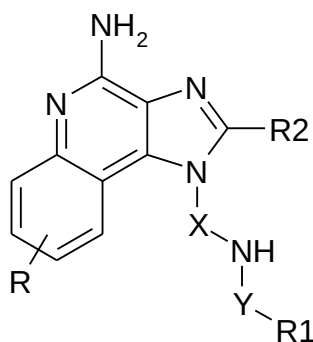
El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita o cada implementación de la presente invención. La descripción que sigue ejemplifica más particularmente las realizaciones ilustrativas. En varios lugares a lo largo

de la descripción, se proporciona orientación a través de las listas de ejemplos, cuyos ejemplos se pueden utilizar en varias combinaciones. En cada caso, la lista mencionada sirve únicamente como un grupo representativo y no se debe interpretar como una lista excluyente.

5 Descripción detallada

La presente invención se refiere a métodos y formulaciones de modificadores de respuesta inmunitaria (IRMs) que se pueden depositar, en algunas realizaciones a través de inyección, dentro de una región localizada del tejido y pueden proporcionar compuestos de IRM localmente activos durante un período extendido de tiempo. Las formulaciones descritas aquí exhiben un alto grado de estabilidad, particularmente del compuesto de IRM.

En general, las formulaciones de la presente invención comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto de IRM que tiene la siguiente fórmula (I):



I

en donde:

X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por

-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo, alquilaminoalquilenilo, o hidroxialquilenilo;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados; y

R es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se utiliza aquí, los términos “alquilo”, “alqueno”, y el prefijo “alqu-” son incluyentes de grupos de cadena y cadena ramificada y de grupos cíclicos, por ejemplo cicloalquilo y cicloalqueno. A menos que se especifique lo contrario, estos grupos contienen desde 1 hasta 23 átomos de carbono, los grupos alqueno contienen desde 2 hasta 23 átomos de carbono. En algunas realizaciones, estos grupos tienen un total de hasta 20 átomos de carbono, hasta 18 átomos de carbono, hasta 16 átomos de carbono, hasta 10 átomos de

carbono, hasta 8 átomos de carbono, hasta 7 átomos de carbono, hasta 6 átomos de carbono, o hasta 4 átomos de carbono. Los grupos pueden ser monocíclicos o policíclicos y preferiblemente tienen desde 3 hasta 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, y bornilo sustituido y no sustituido, norbornilo, y norbornenilo.

A menos que se especifique lo contrario, “alquileo” y “alquilenilo” son las formas divalentes de los grupos “alquilo” y “alquenilo” como se definió anteriormente. Los términos, “alquilenilo” y “alqueniloenilo” se utilizan cuando se sustituyen el “alquileo” y “alquenilo”, respectivamente. Por ejemplo, un grupo alcoialquilenilo comprende una

Un grupo alquileo con átomos de carbono opcionalmente “interrumpidos” por -O- se refiere a que tiene átomos de carbono sobre cualquier lado de -O-. Un ejemplo Un ejemplo es $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

Un grupo alquileo con átomos de carbono opcionalmente “terminado” por -O- se refiere a que tiene el -O- sobre cualquier extremo del grupo alquileo o cadena de átomos de carbono. Ejemplos incluyen $\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$. En los compuestos utilizados en la presente invención, cuando X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono terminado en -O-, el -O- se puede conectar a cualquiera de los nitrógenos del anillo imidazol o el nitrógeno del grupo amida (Y es -C(O)-) o sulfonamida (Y es $\text{-S(O)}_2\text{-}$).

La invención es incluyente de los compuestos de IRM descritos aquí (que incluyen intermedios) en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, que incluyen sólidos, semi-sólidos, solvatos (por ejemplo, hidrato), isómeros (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros), sales, polimorfos, profármacos, y similares. En particular, si un compuesto es ópticamente activo, la invención incluye específicamente cada uno de los enantiómeros del compuesto, así como mezclas racémicas de los enantiómeros. Se debe entender que el término “compuesto” incluye cualquiera o todos de dichas formas, ya sea que se establezca o no explícitamente (aunque a veces, “sales” se indican explícitamente).

Para cualquiera de los compuestos presentados aquí, que incluyen la Fórmula I, cada una de las siguientes variables (por ejemplo, X, R_2 , R, y así sucesivamente) en cualquiera de sus realizaciones se pueden combinar con uno cualquiera o más de las otras variables en cualquier de sus realizaciones y se asocia con una cualquiera de las fórmulas descritas aquí, tal como se comprendería por un experto en la técnica. Cada una de las combinaciones resultantes de variables es una realización de la presente invención.

En algunas realizaciones, X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por -O-.

En algunas realizaciones, X es alquileo que tiene hasta 4 átomos de carbono opcionalmente interrumpido por o terminado en -O-.

En algunas realizaciones, X es -O- alquileo C_{2-8} (por ejemplo, -O- alquileo C_{2-5}). En estas realizaciones, el -O- se adhiere directamente al nitrógeno del anillo imidazol.

En algunas realizaciones, X es -O- alquileo C_{3-8} (por ejemplo, -O- alquileo C_{3-5}). En estas realizaciones, el -O- se adhiere directamente al nitrógeno del anillo imidazol.

En algunas realizaciones, X es - alquileo C_{1-8} (por ejemplo, - alquileo C_{2-5}).

En algunas realizaciones, X es - alquileo C₂₋₈ (por ejemplo, - alquileo C₂₋₅) que se interrumpe en -O-.

En algunas realizaciones, X es - alquileo C₃₋₈ (por ejemplo, - alquileo C₃₋₅).

- 5 En algunas realizaciones, X es -O-butileo (por ejemplo, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-). En estas realizaciones, el -O- se adhiere directamente al nitrógeno del anillo imidazol.

En algunas realizaciones, X es -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquileo, alquilaminoalquileo, o hidroxialquileo.

- 10 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquileo, o hidroxialquileo.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es hidrógeno, alquilo, o alcoxialquileo.

- 15 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, etilaminometilo, o 2-metoxietilo.

- 20 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, o 2-metoxietilo.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es etilo, butilo, etoximetilo, o 2-metoxietilo.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es alquilo C₁₋₄.

- 25 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es butilo (por ejemplo, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es etoximetilo (por ejemplo, -CH₂-O-CH₂-CH₃).

- 30 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es 2-metoxietilo (por ejemplo, -CH₂-CH₂-O-CH₃).

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X se define, R₂ es etilaminometilo (por ejemplo, -CH₂-NH-CH₂-CH₃).

- 35 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X o R₂ se define, R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, o alcoxi.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X o R₂ se define, R es halógeno o hidroxilo.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la

fórmula I, donde X o R₂ se define, R es hidrógeno.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X o R₂ se define, R es halógeno. En algunas realizaciones, R es flúor, cloro, o bromo.

- 5 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, o R₂ se define, Y es -C(O)- o -S(O)₂-.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, o R₂ se define, Y es -C(O)-.

- 10 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados (por ejemplo, -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃, -(CH₂)₇-CH=CH-(CH₂)₅-CH₃, -(CH₂)₉-CH=CH-(CH₂)₅-CH₃, -(CH₂)₆-(CH₂-CH=CH)₂-(CH₂)₄-CH₃, -(CH₂)₆-(CH₂-CH=CH)₃-CH₂-CH₃, o -(CH₂)₂-(CH₂-CH=CH)₄-(CH₂)₄-CH₃).

- 15 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es alquilo C₁₁-C₂₃.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es alquilo C₁₅-C₂₃.

- 20 En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es alquilo C₁₅-C₁₉.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es alquilo C₁₅-C₁₇.

En algunas realizaciones, que incluyen cualquiera de las realizaciones anteriores de la fórmula I, donde X, R, R₂, o Y se define, R₁ es alquilo C₁₇.

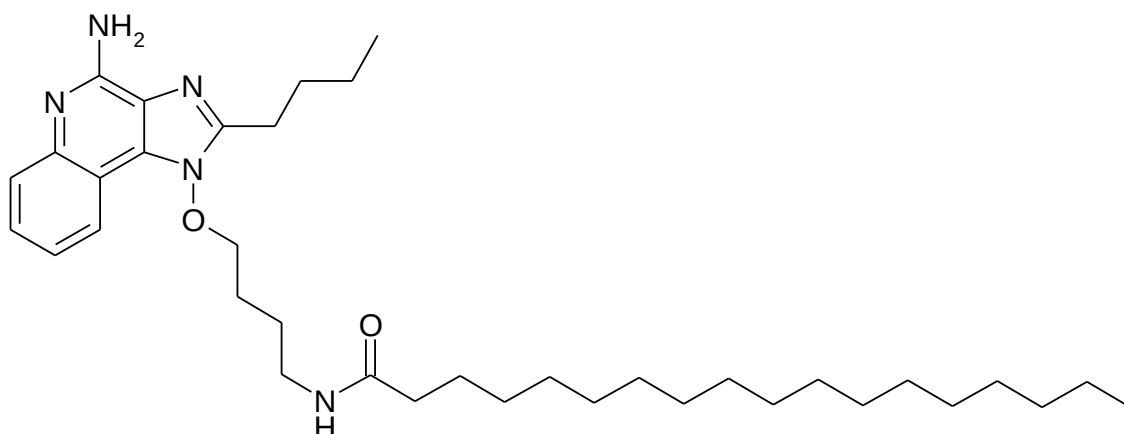
- 25 En algunas realizaciones de la fórmula I, X es -O- alquileo C₃₋₅, y R₂ es metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, o 2-metoxietilo.

En algunas realizaciones de la fórmula I, X es -O-butileno, y R₂ es butilo.

En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁ es un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada.

- 30 En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁ es un grupo alquilo de cadena recta.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula I es N-(4- {[4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de IRM utilizados las formulaciones de la invención se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos bien conocidas en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v 1-19, Wiley, Nueva York, (1967-1999 ed.); Alan R. Katritsky, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, Comprehensive Organic Functional Grupo Transformations, v 1-6, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1995); Barry M. Trost y Ian Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, v 1-8, Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, (1991); o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. Ed. Springer-Verlag, Berlín, Alemania, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individual útiles para preparar los compuestos de Fórmula I, véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 7,799,800; y Publicación de Patente Estadounidense No. 2013/0230578.

También se pueden preparar los compuestos de Fórmula I a partir de compuestos intermedios avanzados descritos en la técnica anterior. Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de los compuestos intermedios avanzados de fórmula XIV, XXIV, y XXXVI que se describen en los Esquemas de Reacción II, III, y IV, respectivamente, de Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/167081. Los compuestos de Fórmula I también se pueden preparar a partir del compuesto intermedio avanzado de fórmula VII en el Esquema de Reacción I o a partir del compuesto intermedio avanzado de fórmula VIII en el Esquema de Reacción II ambos se describen en la Patente Estadounidense No. 6451810. Los procedimientos sintéticos para preparar los compuestos intermedios avanzados anteriores también se describen en la Solicitud de Patente Internacional No WO2012/167081 y en la Patente Estadounidense No. 6451810.

Los compuestos de Fórmula I donde X es -C(O)- se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos intermedios avanzados por encima con el ácido carboxílico apropiado o compuesto de cloruro de ácido carboxílico utilizando los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción II-III de la Patente Estadounidense No. 6451810. Los compuestos de la Fórmula I preferidos donde X es -C(O)- se pueden preparar utilizando los siguientes ácidos carboxílicos (o los derivados de cloruro de ácido carboxílico correspondientes): ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido

esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, y ácido lignócero. Los compuestos de Fórmula I donde X es -C(O)- y R₁ es un grupo alifático insaturado (es decir, un grupo alifático que tiene uno o más enlaces carbono-carbono insaturados) se puede preparar a partir de ácidos grasos insaturados tales como ácido oleico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoleico, o ácido araquidónico.

Los compuestos de Fórmula I donde X es -S(O)₂- se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos intermedios avanzados anteriores con el cloruro de sulfonilo apropiado usando los procedimientos descritos en el Esquema de Reacción II de la Patente Estadounidense No. 6331539.

- 10 Aquellos expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención.

En la preparación de los compuestos de IRM utilizados en las formulaciones de la invención, a veces puede ser necesario proteger una funcionalidad particular mientras que reaccionan otros grupos funcionales en un compuesto intermedio. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional particular y las condiciones de la etapa de reacción. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen grupos acetilo y sililo tales como el grupo tert-butil dimetilsililo. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, USA, 1991.

Los métodos y técnicas de separación y purificación convencionales se pueden utilizar para aislar los compuestos de IRM utilizados en las formulaciones de la invención. Dichas técnicas pueden incluir, por ejemplo, todos los tipos de cromatografía (cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en columna utilizando absorbentes comunes tales como gel de sílice, y cromatografía en capa fina), recristalización y técnicas de extracción diferencial (es decir, líquido-líquido).

El etanol utilizado en las formulaciones inyectables descritas está normalmente presente en una cantidad desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 9% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 8% en peso. En algunas realizaciones el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 7.5% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 3% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 4% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 4% en peso hasta aproximadamente 5% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 5% en peso hasta aproximadamente 6% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 6% en peso hasta aproximadamente 7% en peso. En algunas realizaciones el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 6.5% en peso hasta aproximadamente 7.5% en peso. En algunas realizaciones, el etanol está presente en una cantidad desde aproximadamente 8% en peso hasta aproximadamente 9% en peso. En algunas realizaciones, como se describe en los métodos adelante, un exceso de etanol (es decir mayor cantidad que es soluble en aceite de sésamo), por ejemplo, en algunas realizaciones por lo menos 10% en peso etanol, en algunas realizaciones por lo menos 12% en peso etanol, en algunas realizaciones por lo menos 14% en peso etanol, se utiliza para disolver mayores cantidades de compuesto de IRM.

Cuando se agrega la solución de IRM-etanol al aceite de sésamo, el IRM se disuelve mucho más rápidamente que simplemente agregar el IRM a una solución de aceite de sésamo-etanol premezclada; el exceso de etanol (que está presente más allá de la solubilidad se limita en el aceite de sésamo) luego se evapora para producir la formulación final (que contiene 9% en peso etanol o menos). En algunas realizaciones, el etanol adecuado para uso en las formulaciones inyectables descritas aquí incluyen etanol que no contiene agua o desnaturalizante. El etanol de ejemplo útil en las formulaciones de la presente invención incluye 200 de etanol de prueba, por ejemplo, Alcohol Deshidratado, grado USP.

Las formulaciones inyectables descritas aquí también incluyen aceite de sésamo. El aceite de sésamo utilizado en las formulaciones descritas aquí es grado farmacéutico, tal como Aceite de sésamo, NF. En algunas realizaciones, el aceite de sésamo se puede refinar tal que uno o más compuestos polares se han eliminado sustancialmente del aceite de sésamo o reducido en contenido sin alterar sustancialmente el perfil de ácido graso del aceite de sésamo. Por ejemplo, el aceite de sésamo puede tener un perfil de ácido graso que incluye ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico y ácido linoleico. Otros ácidos grasos también pueden estar presentes en niveles más bajos, por lo general menos de 1% en peso. Los compuestos polares presentes en el aceite de sésamo pueden incluir pero no se limitan a compuestos tales como monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos libres, esteroides vegetales, materias colorantes (clorofila, caroteno), sesamina, sesamolina, productos que resultan de oxidación, y productos químicos ambientales. Los compuestos polares en el aceite de sésamo se pueden medir cuantitativamente utilizando pruebas estándar, tales como la prueba de valor de ácido, prueba de valor de hidroxilo, prueba de valor de peróxido, y prueba de valor de trazas de nitrógeno. Los métodos de cromatografía estándar se pueden utilizar para eliminar o reducir sustancialmente el contenido de por lo menos un compuesto polar a partir de aceite de sésamo para proporcionar un aceite de sésamo refinado. Los métodos cromatográficos adecuados que son bien conocidos en la técnica incluyen cromatografía de columna en función de gravedad, cromatografía en columna flash, cromatografía líquida de presión media, o cromatografía de alta presión.

En algunas realizaciones, el aceite de sésamo tiene un valor de hidroxilo de menos de o igual a 2. El valor de hidroxilo de aceite de sésamo se puede determinar de acuerdo con el procedimiento publicado descrito en USP 36 <401> Grasas y aceites fijos, valor de hidroxilo. En algunas realizaciones, el valor de ácido del aceite de sésamo es menor de o igual a 0.1. El valor de ácido del aceite de sésamo se puede determinar de acuerdo con el procedimiento publicado descrito en USP 36 <401> Grasas y aceites fijos, valor de ácido. En algunas realizaciones, el valor de peróxidos del aceite de sésamo es menor de o igual a 1. El valor de peróxidos de aceite de sésamo se puede determinar de acuerdo con el procedimiento publicado descrito en USP 36 <401> Grasas y aceites fijos, valor de peróxido. En algunas realizaciones, el contenido total de nitrógeno del aceite de sésamo es menor de o igual a 1 ppm. El valor de trazas de nitrógeno de aceite de sésamo se puede determinar de acuerdo con el método publicado descrito en ASTM D5762-12. En algunas realizaciones, el aceite de sésamo contiene no más de 0.05% en peso de sesamina. En algunas realizaciones, el aceite de sésamo contiene no más de 0.05% en peso de sesamolina. Los niveles de sesamina y sesamolina se pueden determinar de acuerdo con el ensayo de sesamina/sesamolina publicado descrito por T. Tashiro, Y. Fukuda, T. Osawa y M. Namiki in *Journal of the America oil Chemists' Society*, 67, 508 (1990).

Sorprendentemente, se ha encontrado que las formulaciones que comprenden un compuesto de IRM, etanol, y aceite de sésamo refinado, como se describió anteriormente de tal manera que uno o más compuestos polares se han eliminado sustancialmente de

la aceite de sésamo, han aumentado la estabilidad, no sólo de la formulación, en general, sino también del compuesto de IRM en sí mismo. Las formulaciones descritas aquí presentan un alto grado de estabilidad química y física, en particular del compuesto de IRM. Por ejemplo, en algunas realizaciones descritas aquí, tal como cuando se utiliza

5 aceite refinado de sésamo, las formulaciones exhiben una vida útil aceptable para uso comercial, por ejemplo, 6 meses de vida útil, 1 año de vida útil, y similares.

En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.15 mg/mL). En algunas

10 realizaciones, una formulación farmacéutica inyectable de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.3 mg/mL). En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica inyectable de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.6 mg/mL). En algunas

15 realizaciones, una formulación farmacéutica inyectable de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (1.2 mg/mL). En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica inyectable de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (2.4 mg/mL).

20

En algunas realizaciones, una formulación farmacéutica inyectable de la presente invención comprende aceite de sésamo, etanol (7.5% en peso), BHA (300 ppm), y N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (desde 0.1

25 mg/mL hasta aproximadamente 2.5 mg/mL).

Los factores involucrados en la selección de una formulación inyectable incluyen solubilidad del compuesto de IRM en la formulación, la estabilidad del compuesto IRM en la formulación, estabilidad física de la formulación. Estos factores son especialmente importantes al diseñar una formulación que se puede almacenar durante largos períodos

30 de tiempo (> 6 meses) y a temperaturas que van desde 5°C a 40°C

La estabilidad química del compuesto IRM en la formulación puede ser influenciada por la composición química de la formulación y las condiciones de almacenamiento. La estabilidad química del compuesto IRM en la formulación se puede determinar al analizar para el contenido de compuesto IRM en la formulación con el tiempo utilizando métodos analíticos estándar tales como HPLC.

35

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas pueden incluir adicionalmente uno o más aditivos que incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, antimicrobianos, adyuvantes, espesantes, agentes de suspensión, surfactantes, y agentes dispersantes. En algunas realizaciones, la formulación puede incluir un antioxidante agregado tal como

40 hidroxianisol butilado (BHA) o butilatodihidroxitolueno (BHT). La concentración de antioxidante agregado en la formulación puede ser de por lo menos 10 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm, y de hasta 300 ppm.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas y métodos de la presente descripción pueden incluir otros agentes activos adicionales, por ejemplo, en mezcla o administrados por separado. Dichos agentes adicionales pueden incluir un antígeno (por ejemplo, una vacuna), un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, un anticuerpo, un agente antiviral, una citoquina, un agonista del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), o un modificador de respuesta inmunitaria adicional. Los agonistas de TNFR que

45

pueden ser entregados en conjunto con una formulación de la presente invención incluyen agonistas del receptor de CD40, tales como los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2004/0141950 (Noelle et al.). Otros ingredientes activos para uso en combinación con una formulación de IRM de la presente invención incluyen aquellos descritos en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2003/0139364 (Krieg et al.).

Los compuestos de IRM de Fórmula I han mostrado que inducen la producción de citoquinas tales como TNF- α (véase, por ejemplo Patente Estadounidense No. 7,799,800; y Publicación de Patente Estadounidense 2013/0230578). La capacidad de inducir la producción de citoquinas indica que los compuestos de IRM utilizados en formulaciones de la invención pueden modular la respuesta inmunitaria en un número de maneras diferentes, haciendo los compuestos de IRM útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. Otras citoquinas cuya producción puede ser inducida por la administración de las formulaciones descritas aquí generalmente incluyen interferones de tipo I (por ejemplo, INF- α), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MIP 1, MCP-1, y una variedad de otras citoquinas. Entre otros efectos, estas y otras citoquinas inhiben la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo las formulaciones de la presente invención útiles en el tratamiento de enfermedades virales y enfermedades neoplásicas. Por ejemplo, factor de necrosis tumoral, interferones, o interleuquinas o se han mostrado para estimular una rápida liberación de ciertos monocitos/ citoquinas derivadas de macrófagos y también son capaces de estimular las células B para secretar anticuerpos que desempeñan un función importante en las actividades antivirales y antitumorales.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de tumores sólidos tales como tumores de cabeza y cuello, tumores de mama, linfoma, melanoma, y tumores de la vejiga. En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de linfoma de células T cutáneo.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de verrugas virales e hipertróficas, o queloides, cicatrices.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para suministrar las formulaciones farmacéuticas descritas aquí, que comprende inyectar la formulación en un sujeto. La inyección puede ser, por ejemplo, subcutánea, intramuscular, o en un sitio de tejido seleccionado, tal como una masa tumoral. En algunas realizaciones, la formulación se inyecta en una masa de tumor, una verruga, o tejido de cicatriz hipertrófica.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para tratar una enfermedad, que comprende la inyección a un sujeto en necesidad de tratamiento de la enfermedad por una cualquiera de las formulaciones descritas aquí.

Los métodos de la presente invención se pueden realizar en cualquier sujeto adecuado. Los sujetos adecuados incluyen animales tales como humanos, primates no humanos, roedores, perros, gatos, caballos, cerdos, ovejas, cabras, o vacas.

El animal al que se administra la formulación para el tratamiento puede tener una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad viral o neoplásica), y la administración del compuesto puede proporcionar tratamiento terapéutico. Ejemplos de afecciones que se pueden tratar al administrar una formulación de la presente invención incluyen:

(a) enfermedades neoplásicas tales como melanoma, leucemias (por ejemplo, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfoma

cutáneo de células T, linfoma de células B, y leucemia de células epidermoides), cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de vejiga y otros cánceres;

5 (b) enfermedades virales tales como enfermedades que resultan de infección por un virus de viruela (por ejemplo, un ortopoxvirus tal como viruela o vaccinia, o molusco contagioso), o un papovavirus (por ejemplo, virus del papiloma, tales como aquellos que provocan verrugas genitales, verrugas comunes, o verrugas plantares);

10 (c) enfermedades asociadas con la reparación de heridas, tales como inhibición de la formación de queloides y otros tipos de cicatrices (por ejemplo, mejora de la cicatrización de heridas, incluyendo heridas crónicas).

En algunas realizaciones, la enfermedad tratada es una enfermedad neoplásica. En algunas realizaciones, la formulación se inyecta en una masa tumoral. En algunas realizaciones, la enfermedad tratada se selecciona de un cáncer de cabeza o cuello, cáncer de mama, linfoma, melanoma, y cáncer de vejiga.

15 En algunas realizaciones, la enfermedad tratada es una enfermedad viral que causa verrugas. En algunas realizaciones, la formulación se inyecta en una verruga.

20 Se entenderá que en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, por ejemplo, las formulaciones descritas aquí también se pueden utilizar en combinación con otras terapias tales como otros agentes activos y otros procedimientos (por ejemplo, radiación, quimioterapia, quimioablación, ablación láser, crioterapia y escisión quirúrgica).

25 La cantidad precisa de un compuesto de IRM en las formulaciones que será terapéuticamente efectiva para los métodos de acuerdo con la presente invención, y el régimen de dosificación, por ejemplo, variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, que incluyen la naturaleza del portador, tamaño y estado del sistema inmune del sujeto (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado), la especie a la que se está administrando la formulación, el régimen de dosificación seleccionado, el sitio de aplicación, la formulación particular, y la afección que se trata. En consecuencia, no es práctico establecer en general la composición de una formulación que incluye etanol, aceite de sésamo, y un compuesto de IRM de Fórmula I o una cantidad del compuesto de IRM que constituye una cantidad efectiva, o un régimen de dosificación que es eficaz para todas las aplicaciones posibles. Sin embargo, aquellos expertos comunes en la técnica, puede determinar fácilmente las formulaciones apropiadas, las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto IRM, y régimen de dosificación con base en la orientación proporcionada aquí, la información disponible en la técnica pertinente a los compuestos de IRM, y pruebas de rutina. El término “una cantidad terapéuticamente efectiva” por lo tanto significa una cantidad del compuesto IRM suficiente para inducir un efecto terapéutico o profiláctico, tales como inducción de citoquinas, inhibición de respuesta inmunitaria TH2, actividad antiviral o antitumoral, reducción de cicatrices, o incremento de cicatrización de heridas.

40 Una cantidad de una formulación o compuesto de IRM en la formulación efectiva para inducir la biosíntesis de citoquinas es una cantidad suficiente para hacer que uno o más tipos de células, tales como monocitos, macrófagos, células dendríticas y células B para producir una cantidad de uno o más citoquinas tales como, por ejemplo, IFN- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 e IL-12 que se incrementa más de un nivel de fondo de dichas citoquinas. La cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una dosis de aproximadamente 100 nanogramos por kilogramos (ng/kg) a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo (mg/kg), en algunas realizaciones

aproximadamente 10 microgramos por kilogramo ($\mu\text{g/kg}$) a aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$ a aproximadamente 1 mg/kg, o aproximadamente 0.01 mg/m² a aproximadamente 10 mg/m². Alternativamente, la dosis se puede calcular utilizando el peso corporal real obtenido justo antes del comienzo de un curso de tratamiento. Para las dosis calculadas de esta manera, el área de superficie corporal (m²) se calcula antes del inicio del curso de tratamiento utilizando el método de Dubois: $m^2 = (\text{peso} \cdot \text{kg}^{0.425} \times \text{altura cm}^{0.725}) \times 0.007184$. Una cantidad efectiva para tratar o inhibir una infección viral, por ejemplo, es una cantidad que provocará una reducción en una o más de las manifestaciones de la infección viral, tales como lesiones virales, carga viral, velocidad de producción de virus, y mortalidad en comparación con animales de control no tratados y puede incluir cualquiera de las dosis mencionadas anteriormente. Una cantidad de un compuesto o composición farmacéutica efectiva para tratar una afección neoplásica es una cantidad que provocará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de focos tumorales y puede incluir cualquiera de las dosis mencionadas anteriormente.

Las formulaciones de la invención pueden inducir la producción de ciertas citoquinas y son útiles como modificadores de la respuesta inmunitaria que pueden modular la respuesta inmunitaria en un número de maneras diferentes, haciendo que sean útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos. Entre otros efectos, estas y otras citoquinas pueden inhibir la producción de virus y el crecimiento de células tumorales, haciendo las formulaciones útiles para, por ejemplo, tratamiento de enfermedades virales y neoplásicas. También hay que señalar que las formulaciones se pueden administrar antes de adquirir una enfermedad para que la administración de la formulación pueda proporcionar un tratamiento profiláctico.

Adicionalmente a la capacidad de dar lugar a la inducción de citoquinas, las formulaciones de la invención pueden llevar a cabo un efecto sobre otros aspectos de la respuesta inmunitaria innata. Por ejemplo, la actividad de los blastocitos citolíticos naturales puede ser estimulada, un efecto que puede ser debido a la inducción de citoquinas. Las formulaciones también pueden llevar a cabo la activación de macrófagos, que a su vez estimulan la secreción de óxido nítrico y la producción de citoquinas adicionales. Adicionalmente, las formulaciones pueden llevar a cabo la proliferación y diferenciación de los linfocitos B.

Las formulaciones de la invención también pueden llevar a cabo un efecto sobre la respuesta inmunitaria adquirida. Por ejemplo, la producción de citoquina IFN- γ tipo cooperador T 1 (T_HL) se puede inducir indirectamente y la producción de las citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13 tipo cooperador T 2 (T_H2) puede ser inhibida luego de administración de las formulaciones.

Las formulaciones de la presente invención pueden ser particularmente útiles en los individuos que tienen la función inmunitaria comprometida. Por ejemplo, los compuestos o sales se pueden utilizar para el tratamiento de infecciones oportunistas y tumores que se producen después de la supresión de la inmunidad mediada por células en, por ejemplo, pacientes de trasplante, pacientes de cáncer y pacientes con VIH.

Por lo tanto la invención también proporciona, por ejemplo, un método para tratar una infección viral en un animal y un método para tratar una enfermedad neoplásica en un animal que comprende administrar a través de inyección una cantidad efectiva de una formulación de la invención al animal. Una cantidad efectiva para tratar o inhibir una infección viral es una cantidad que provocará una reducción en una o más de las manifestaciones de la infección viral, tales como lesiones virales, carga viral, velocidad de producción de virus, y mortalidad en comparación con los animales de control no tratados

. La cantidad precisa que es efectiva para dicho tratamiento variará de acuerdo de factores conocidos en la técnica, pero se espera que sea una cantidad con el fin de suministrar una dosis del compuesto de IRM de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg. Una cantidad de la formulación efectiva para tratar una afección neoplásica es una cantidad que provocará una reducción en el tamaño del tumor o en el número de focos de tumor. De nuevo, la cantidad precisa variará de acuerdo con factores conocidos en la técnica pero se espera que sea una cantidad en una concentración de fármaco dada para suministrar a través de inyección de una dosis del compuesto de IRM de aproximadamente 100 ng/kg a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

Ejemplos particulares de los usos de las formulaciones de la invención suministradas a través de inyección incluyen, pero no se limitan a, tratamiento de cánceres de cabeza y cuello y cáncer de mama.

Las formulaciones inyectables descritas aquí pueden incluir un rango de concentraciones del compuesto de IRM, con límites más bajos en base la potencia terapéutica mínima del compuesto de IRM y límites superiores con base principalmente en la solubilidad del fármaco. En general, la concentración del compuesto de IRM será desde aproximadamente 0.1 mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml (aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso). En algunas realizaciones, el compuesto de IRM está presente en una cantidad desde aproximadamente 0.1 mg/ ml hasta aproximadamente 6 mg/ml. En algunas realizaciones, el compuesto de IRM está presente en una cantidad desde aproximadamente 0.5 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml.

En algunas realizaciones de los métodos descritos aquí, se puede administrar la formulación, por ejemplo, a partir de una única dosis a múltiples dosis por semana, aunque en algunas realizaciones los métodos de la presente invención se pueden realizar al administrar la formulación a una frecuencia fuera de este rango. En algunas realizaciones, la formulación se puede administrar desde aproximadamente una vez por mes hasta aproximadamente cinco veces por semana. En algunas realizaciones, la formulación se administra una vez por semana.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para elaborar formulaciones farmacéuticas que comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto de IRM de la fórmula I. En algunas realizaciones, el método para elaborar comprende disolver el compuesto de IRM en etanol para crear una solución de etanol-compuesto de IRM. En algunas realizaciones, el compuesto de IRM se disuelve completamente en etanol, mientras que en algunas realizaciones, la cantidad pequeña del compuesto de IRM permanecerá no disuelta pero la mayoría del compuesto de IRM se disolverá. La solución de etanol-compuesto de IRM luego se mezcla con el aceite de sésamo para elaborar la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM. En algunas realizaciones, el compuesto de IRM se disolverá completamente en la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM, mientras que en algunas realizaciones, una cantidad pequeña del compuesto de IRM permanecerá sin disolver en la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM pero se disolverá la mayoría del compuesto de IRM.

En algunas realizaciones, el método para elaborar comprende mezclar el compuesto de IRM con el etanol y aceite de sésamo de forma simultánea para elaborar la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM. En algunas realizaciones, el compuesto de IRM se disolverá completamente en la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM, mientras que en algunas realizaciones, una pequeña cantidad del

compuesto de IRM permanecerá sin disolver en la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM pero se disolverá la mayoría del compuesto de IRM.

5 En algunas realizaciones, el método para elaborar puede incluir una etapa adicional de evaporar una porción del etanol a partir de la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM. Dicho método permite una disolución más rápida del IRM en la solución de aceite de sésamo etanol, por lo que permite el uso de un exceso de etanol (etanol presente más allá de los límites de solubilidad en aceite de sésamo) durante las etapas de mezclado. En algunas realizaciones, después de la evaporación de una porción del etanol, el etanol permanece en la formulación final, por ejemplo, 1% en peso
10 a 9% en peso.

Se reconocerá que los aditivos descritos anteriormente se pueden agregar durante cualquiera de las etapas de mezcla descritas anteriormente.

15 Las realizaciones de esta invención se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes, pero los materiales y cantidades particulares de los mismos citados en estos ejemplos, así como también otras condiciones y detalles, no se deben constituir como limitantes indebidos de esta invención.

Ejemplos

Componentes de formulación de inyección

20 N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il}oxi)butil) octadecanamida se prepara de acuerdo con el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 1 de la Publicación de Patente Estadounidense No. 2013/0230578 (Wightman).

25 El etanol (200 prueba, grado USP) se obtiene de Pharmaco-AAPER (Brookfield, CT) o Columbus Chemical Industries (Columbus, WI). Para las formulaciones finales que contienen BHA, una muestra de material fresco de etanol desoxigenado se prepara al pasar un flujo gentil de gas de nitrógeno seco a través del etanol (burbujeo) durante aproximadamente cinco a diez minutos. Luego se tapa inmediatamente la botella.

30 El aceite de sésamo se obtiene de Croda Inc. (Edison, NJ) como el Aceite de sésamo SUPER REFINED® producto grado NF/NP (número de código de producto SR40280). La designación “NP” indica que el aceite de sésamo no contiene BHT (hidroxitolueno butilado) como un antioxidante agregado. De acuerdo con el fabricante, el aceite de sésamo con la designación SUPER REFINED® se purifica utilizando cromatografía flash para eliminar impurezas polares presentes en el aceite de sésamo. Para las formulaciones finales que contienen BHA agregado, una muestra de material fresco de aceite de sésamo desoxigenado se prepara al pasar un flujo gentil de gas de nitrógeno
35 seco a través del aceite de sésamo (burbujeo) durante aproximadamente diez a veinte minutos. Luego se tapa inmediatamente la botella.

El hidroxianisol butilado, grado NF (BHA) se obtiene de Spectrum Chemical Company (New Brunswick, NJ). Las formulaciones que contienen BHA se preparan con una concentración de BHA de 300 ppm.

40 Método analítico

El contenido de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il}oxi)butil) octadecanamida en las formulaciones de inyección se determinó utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (instrumento HPLC Agilent 1100 equipado con

un detector ultravioleta ajustado a 321 nm, Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La columna analítica utilizada fue una columna Bonus RP Zorbax con una longitud de 150 mm, 4.6 mm de diámetro interno, y 3.5 micras de tamaño de partícula (Agilent Technologies). La columna se mantuvo a 45°C. Un gradiente de elución se realizó con la fase móvil que consiste de ácido trifluoroacético al 0.1% en agua, metanol, e isopropanol. La fase móvil inicial consistió en ácido trifluoroacético al 0.1% y metanol en una relación de 85:15. La fase móvil final consistió en ácido trifluoroacético al 0.1%, metanol e isopropanol en una relación de 05:40:55. La velocidad de flujo fue de 1.0 ml/minuto.

Ejemplo 1. Formulación de inyección: Etanol (7.5 por ciento en peso) en Aceite de sésamo

N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.21 g) y etanol (26.79 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson, Branson Ultrasonics, Danbury, CT). La muestra se somete a sonicación hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente diez minutos). La solución de etanol resultante contiene 0.78 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 21.59 g de la solución de etanol que contiene 0.78 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 277.5 g de aceite de sésamo. Unos 1.08 g adicionales de etanol también se agregan a la botella. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). En una etapa final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 0.5 mg/mL.

Ejemplo 2. Formulación de inyección: Etanol (7.5 por ciento en peso) en Aceite de sésamo que contiene BHA

N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.21 g) y etanol desoxigenado (26.79 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente diez minutos). La solución de etanol resultante contiene 0.78 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 21.59 g de la solución de etanol que contiene 0.78 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida y BHA (90 mg) se transfieren a una botella de vidrio ámbar que contiene 277.5 g de aceite de sésamo desoxigenado. Unos 1.08 g adicionales de etanol desoxigenado también se agregan a la botella. Una corriente gentil de gas nitrógeno seco luego se pasa a través de la formulación durante aproximadamente 10 segundos. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). En una etapa final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un frasco

de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 0.5 mg/mL.

Ejemplo 3. Formulación de inyección: Etanol (5 por ciento en peso) en Aceite de sésamo

N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.30 g) y etanol (15.0 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente diez minutos). La solución de etanol resultante contiene 2.0 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 0.29 g de la solución de etanol que contiene 2.0 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 10.5 g de aceite de sésamo. Unos 0.23 g adicionales de etanol también se agregan a la botella. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). En una etapa final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 0.5 mg/mL.

Ejemplo 4. Formulación de inyección: Etanol (9 por ciento en peso) en Aceite de sésamo

N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.30 g) y etanol (15.0 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente diez minutos). La solución de etanol resultante contiene 2.0 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 3.0 g de la solución de etanol que contiene 2.0 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 54.5 g de aceite de sésamo. Unos 2.4 g adicionales de etanol también se agregan a la botella. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). En una etapa final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 1 mg/mL.

Ejemplo 5. Formulación de inyección: Etanol (8.5 por ciento en peso) en Aceite de

sésamo

5 N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (1.22 g) y
etanol (60.0 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca
10 en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson) . La muestra se somete a sonicación
hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-
il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente treinta minutos). La solución de etanol
resultante contiene 2.0 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo
15 [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 9.0 g de la solución de etanol que
contiene 2.0 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-
il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 60.0
g de aceite de sésamo. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo
de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección
20 visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). Una corriente de gas nitrógeno
seco se pasa sobre la formulación agitada para evaporar 3.4 g de etanol. En una etapa
final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de
0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un
frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la
parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con
una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller
Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-
c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 3
mg/mL.

Ejemplo 6. Formulación de inyección: Etanol (9 por ciento en peso) en Aceite de sésamo

25 N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (1.22 g) y
etanol (60.0 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca
en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación
hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-
il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente treinta minutos). La solución de etanol
30 resultante contiene 2.0 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo
[4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 25.0 g de la solución de etanol que
contiene 2.0 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-
il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 90.5
g de aceite de sésamo. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo
de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección
35 visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). Una corriente de gas nitrógeno
seco se pasa sobre la formulación agitada para evaporar 15.5 g de etanol. En una etapa
final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de
0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un
frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la
40 parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con
una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller
Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-
c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 5
mg/mL.

45 **Ejemplo 7.** Formulación de inyección: Etanol (6.5 por ciento en peso) en Aceite de
sésamo

N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (0.30 g) y
etanol (15.3 g) se agregan a una botella de vidrio ámbar. La botella se tapa y se coloca
en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación

hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente diez minutos). La solución de etanol resultante contiene 1.9 por ciento en peso de botella de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida. Luego, 0.18 g de la solución de etanol que contiene 1.9 por ciento en peso de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida se transfiere a una botella de vidrio ámbar que contiene 31.7 g de aceite de sésamo. Unos 2.0 g adicionales de etanol también se agregan a la botella. La botella se tapa y luego se coloca sobre un mezclador de rodillo de laboratorio. La formulación se agita hasta que se vuelve transparente en inspección visual (agitación durante aproximadamente 15 minutos). En una etapa final la formulación se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y 6 mL de la formulación se recolecta en un frasco de vidrio claro para suero (Miller Analytical Company, Bristol, PA). Se purga la parte superior del frasco con una corriente de gas nitrógeno seco y el frasco se tapa con una tapa ondulada de aluminio que contiene un septo de clorobutil-isopreno gris (Miller Analytical Company). La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 0.1 mg/mL.

Ejemplo 8. Formulación de inyección: Etanol (7.2 por ciento en peso) en Aceite de sésamo

Una solución de etanol (7.2 por ciento en peso) en aceite de sésamo se prepara al agregar 3.9 g de etanol y 50.0 g de aceite de sésamo a una botella ámbar seguido por agitación gentil. Luego se agrega N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (53.9 mg) a la solución de etanol/aceite de sésamo. La botella se tapa y se coloca en un baño ultrasónico (Modelo 8510-DTH Branson). La muestra se somete a sonicación durante 30 minutos y luego agitación adicional utilizando una mesa agitadora (Erbach Corporation, Ann Arbor, MI) hasta que se ha disuelto toda la N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (aproximadamente 20 horas). La solución resultante se pasa a través de un filtro de membrana de polietersulfona (PSA) de 0.2 micras (EMD Millipore, Billerica, MA) y se recolecta en una botella de vidrio. La parte superior en la botella se purga con una corriente de gas nitrógeno seco y la botella se tapa. La concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la formulación final es aproximadamente 1 mg/g.

Ejemplo 9. Formulaciones de inyección adicional

Una variedad de la formulaciones con diferentes niveles de concentración de etanol (por ciento en peso de etanol en la formulación), concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida (mg/mL de la formulación), y concentración de BHA (ppm) se preparan utilizando los procedimientos generales de Ejemplos 1-7. Para Formulaciones se utilizan 9-H a 9-J de etanol desoxigenado y aceite de sésamo. Las formulaciones se reportan en la Tabla 1.

Se preparan las formulaciones en las que se reduce el contenido de etanol de la formulación al incluir una etapa de evaporación de etanol inmediatamente antes de la etapa de filtración final. Se logra la evaporación del etanol en la formulación al pasar una corriente de gas nitrógeno seco sobre la formulación agitada.

Tabla 1.

Designación de	Concentración de Etanol en la	Concentración de N-(4-{4-amino-2-butil-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i>]quinolin-1-	Concentración
----------------	-------------------------------	--	---------------

Formulación	Formulación de inyección (por ciento en peso)	il]oxi}butil) octadecanamida En la Formulación de inyección (mg/mL)	de BHA (ppm)
9-A	5	0.1	0
9-B	5	1	0
9-C	6	0.1	0
9-D	6	0.3	0
9-E	6	1	0
9-F	7	0.4	0
9-G	7	0.5	0
9-H	7	2.5	300
9-I	7.5	1.5	300
9-J	7.5	2.5	300
9-K	9	3	0
9-L	9	5	0

Ejemplo 10. Inyección intratumoral (IT)

5 Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con los protocolos aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de Animales (IACUC). Los animales fueron alojados en una instalación que fue acreditada por la Asociación para la Evaluación y Acreditación de Cuidados de Animales de Laboratorio (AAALAC, Frederick, MD) ratones C57BL/6J-Tyr Albino, hembras, 15-20 gramos se obtuvieron de Jackson Labs, Bar Harbor, Maine. La estirpe celular de melanoma B16.OVA singénica se obtuvo del Dr. Wynette Dietz, de la Universidad de Minnesota. La estirpe celular se caracteriza en 3M y se determina para expresar OVA.

15 Antes de establecer los ratones portadores de tumor, los animales se anestesiaron con isoflurano al 1% en una caja hermética y después se mantuvieron bajo anestesia mediante la administración de isoflurano al 1% a través de una máscara facial. A cada ratón se le dio un descriptor único (número tatuado único en la cola). El flanco derecho se afeitó y se implantaron subcutáneamente 5×10^5 células de melanoma B16.OVA en 0.1 ml de DPBS.

20 Siete días después de la implantación del tumor, los ratones se asignaron al azar en 3 grupos (Grupos A-C) de 20 ratones por grupo. En este punto, el tamaño promedio de tumor en los ratones fue de aproximadamente 20 mm^2 . Se identificaron los animales con valores atípicos con base en el tamaño del tumor y se excluyeron del estudio con base en el método estadístico ROUT desarrollado por GraphPad Software (La Jolla, CA). Los

animales del Grupo A recibieron una inyección intratumoral de 0.05 mL de la formulación del Ejemplo 3. Los animales del grupo B recibieron una inyección de 0.05 mL de la formulación del Ejemplo 3 administrada por vía subcutánea (SC) en la región de flanco opuesta a la del tumor implantado (es decir, el flanco izquierdo). Los animales del grupo C recibieron una inyección intratumoral de 0.05 mL de una Formulación de Control de Vehículo. La Formulación de Control de Vehículo fue la misma que la formulación del Ejemplo 3 con la excepción de que no se incluyó N- (4- {4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c] quinolin-1-il] oxi} butil) octadecanamida en la formulación. Todas las formulaciones para los Grupos A-C se administraron utilizando una jeringa de 0.5 mL con una aguja de calibre 26. Todos los tres grupos se inyectaron con la formulación correspondiente a los 7 días y 14 días después de la implantación del tumor. Para los grupos A y C la inyección intratumoral se administró en el centro del tumor. Antes de inyección, los animales fueron anestesiados con isoflurano al 1% a través de una máscara facial. Para cada animal, se midió el tamaño del tumor con un calibrador digital calibrado. Todos los tumores fueron palpables y visibles. Si se midió que un tamaño del tumor era 200 mm² o más, se sacrificaba el animal. Los animales fueron controlados durante 90 días después de la implantación del tumor. Para cada animal, se reportaron datos del tamaño del tumor en las Tablas 2A-C, y los datos de porcentaje de supervivencia se reportaron en la Tabla 3. La mediana de supervivencia en días fue de 34 días para el grupo A, 22 días para el grupo B, y 21.5 días para el Grupo C. Los datos de supervivencia de los animales se analizaron utilizando software Prism 5.04 (GraphPad software). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon mediante la prueba de log-rank (Mantel-Cox) seguido por comparación de parejas mediante la prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon. Se determinó que la ventaja en supervivencia de los animales del grupo A frente a los animales del grupo B y C era estadísticamente significativa (valor de p <0.0001).

Ejemplo 11

Una variedad de formulaciones con niveles fijos de concentración de etanol (en 7.5% en peso de etanol en la formulación), diferentes niveles concentraciones de -(4- {[4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida que varían desde 0.1 mg/mL hasta 2.5 mg/mL, y BHA (300 ppm) se preparan utilizando los procedimientos generales de los Ejemplos 1-7. Para las formulaciones 11-A a 11-E se utilizan etanol desoxigenado y aceite de sésamo. Las formulaciones se presentan en la Tabla 4.

Se preparan formulaciones en las que el contenido de etanol de la formulación se reduce al incluir una etapa de evaporación de etanol inmediatamente antes de la etapa de filtración final. La evaporación del etanol en la formulación se lleva a cabo al pasar una corriente de gas nitrógeno seco sobre la formulación agitada.

Tabla 4.

Designación de formulación	Concentración de Etanol en la Formulación de inyección (por ciento en peso)	Concentración de N-(4- {[4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida en la Formulación de inyección (mg/mL)	Concentración de BHA (ppm)
11-A	7.5	0.15	300

11-B	7.5	0.3	300
11-C	7.5	0.6	300
11-D	7.5	1.2	300
11-E	7.5	2.4	300

Tabla 2A. Grupo A (Inyección IT de la Formulación del Ejemplo 3): Tamaño de Tumor

Días posteriores al implante de tumor	Tamaño de tumor (mm ²) para cada animal en el Grupo A																			
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A18	A19	A20
8	21	15	20	24	12	18	34	17	25	14	12	16	18	24	26	22	26	33	19	11
15	13	31	36	42	25	38	187	46	65	18	67	23	28	58	63	17	16	53	39	36
16	NM	NM	NM	NM	NM	NM	226 *	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
19	22	32	54	73	65	48		68	104	33	70	51	47	89	87	71	30	69	47	36
21	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
22	NM	20	45	108	43	58		104	132	40	97	44	65	317 *	99	49	36	105	61	45
23	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM
26	37	36	74	137	185	75		131	161	90	113	35	67		90	88	59	149	97	58
27	NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM		NM	NM	NM	NM	NM	NM
28	NM	NM	NM	NM	180	NM		NM	245 *	NM	NM	NM	NM		NM	107	NM	152	NM	NM
30	44	42	54	197 *	309 *	112		240 *		35	144	81	61		92	81	48	217 *	171	40

34	42	43	66			198 *				43	212 *	57	125		139	244 *	77		350 *	79
36	50	39	61							29		30	176		225 *		63			51
40	75	35	67							41		49	284 *				156			43
47	278 *	46	70							41		97					72			124
51		38	NM							NM		160					158			222 *
54		NM	NM							NM		235 *					193			
55		38	73							41							241 *			
62		44	154							28										
64		45	271 *							42										
75		163 *								46										
90										50										

El * designación después de que un valor indica que el animal se sacrificó después de la medición según el protocolo del experimento (Ejemplo 10); NM indica no medido.

Tabla 2B. Grupo B (Inyección SC de la formulación del Ejemplo 3 en una región de flanco opuesta a la del tumor): Tamaño de tumor

Días posteriores al implante de tumor	Tamaño de tumor (mm ²) para cada animal en el Grupo B																			
	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B19	B20
8	22	41	26	13	24	14	26	26	24	4	20	26	24	30	24	5	26	21	0	22
15	99	51	44	157	53	68	112	132	127	12	120	74	91	68	19	34	52	52	17	24
16	141	NM	137	250 *	NM	NM	NM	135	140	NM	135	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
19	250 *	89	200 *		84	112	135	228 *	227 *	18	381 *	165	157	106	18	105	158	84	25	51
21		NM			NM	NM	NM			NM		265 *	203 *	NM	NM	163	202 *	NM	NM	NM
22		146			149	261 *	223 *			19				186 *	52	238 *		104	53	77
23		156			182					NM					NM			NM	NM	NM
26		205 *			173					28					114			130	86	123
27					NM					NM					NM			NM	NM	205 *
28					212 *					NM					NM			NM	NM	
30										49					240			223	276	

															*			*	*	
34										142										
36										215 *										
40																				
47																				
51																				
54																				
55																				
62																				
64																				
75																				
90																				

El * designación después de que un valor indica que el animal se sacrificó después de la medición según el protocolo del experimento (Ejemplo 10); NM indica no medido.

Tabla 2C. Grupo C (Inyección IT de la Formulación de control de vehículo): Tamaño de tumor

Días posteriores al implante de tumor	Tamaño de tumor (mm ²) para cada animal en el Grupo C																			
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20

8	11	18	17	42	10	24	16	12	40	31	16	42	12	11	23	21	18	27	25	14
15	54	13	51	179	46	180	50	94	90	132	82	60	90	66	118	104	35	73	78	68
16	NM	NM	NM	263 *	NM	248 *	NM	NM	NM	184 *	NM	NM	NM	NM	203 *	172	NM	NM	NM	NM
19	165	27	98		103		107	248 *	120		144	100	243 *	153		317 *	57	205 *	220 *	83
21	144	NM	NM		NM		144		NM		189	NM		259 *			NM			83
22	130	26	133		168		135		183		240 *	158					83			205 *
23	178	NM	NM		134		NM		210 *			192 *					NM			
26	223 *	35	226 *		141		166										91			
27		NM			NM		NM										NM			
28		NM			183		216 *										NM			
30		46			258 *												208 *			
34		104																		
36		132																		

40		150																		
43		216 *																		
47																				
51																				
54																				
55																				
62																				
64																				
75																				
90																				

El * designación después de que un valor indica que el animal se sacrificó después de la medición según el protocolo del experimento (Ejemplo 10); NM indica no medido.

Tabla 3.

	Proporción de Supervivencia de Ratones		
Días posteriores al implante de tumor	Grupo A (Administración IT de la formulación del Ejemplo 3)	Grupo B (Administración SC de la formulación del Ejemplo 3)	Grupo C (Administración IT de la Formulación de Control de Vehículo)
0	100	100	100
16	95	95	80
19	95	70	55
21	95	55	50
22	90	35	40
23	90	35	30
26	90	30	20
27	90	25	20
28	85	20	15
30	65	5	5
34	45	5	5
36	40	0	5
40	35	0	5
43	35	0	0
47	30	0	0
51	25	0	0
54	20	0	0
55	15	0	0
64	10	0	0
75	5	0	0
90	5	0	0

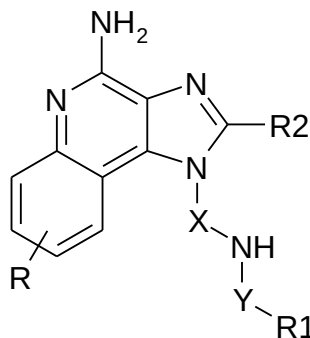
Lo que se reivindica es:

1. Una formulación farmacéutica adecuada para inyección, que comprende:

aceite de sésamo;

etanol; y

un compuesto modificador de respuesta inmunitaria de la fórmula:



en donde:

X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por

-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo, alquilaminoalquilenilo, o hidroxialquilenilo;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados; y

R es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 9% en peso.

3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 8% en peso.

4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 6.5% en peso hasta aproximadamente 7.5% en peso.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto modificador de respuesta inmunitaria está presente en una concentración desde aproximadamente 0.1 mg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL.

6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor hidroxilo del aceite de sésamo es menor de o igual a 2.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de ácido del aceite de sésamo es menor de o igual a 0.1.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de peróxido del aceite de sésamo es menor de o igual a 1.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de nitrógeno total del aceite de sésamo es menor de o igual a 1 ppm.
10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de sésamo contiene no más de 0.05% en peso de sesamina y no más de 0.05% en peso de sesamolina.
11. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 es metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, etilaminometilo, o 2-metoxietilo.
12. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y es -C(O)-.
13. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{11} - C_{23} .
14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{15} - C_{23} .
15. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{15} - C_{17} .
16. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{17} .
17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto modificador de respuesta inmunitaria comprende N-(4- {[4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un método para suministrar la formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende inyectar la formulación en un sujeto.
19. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en una masa de tumor.
20. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en una verruga.
21. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en tejido de cicatriz hipertrófica.
22. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende inyectar en un sujeto en necesidad de tratamiento de la enfermedad la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la formulación se inyecta en una masa de tumor.

25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en donde la enfermedad se selecciona de un cáncer de cabeza o cuello, cáncer de mama, linfoma, melanoma, linfoma de célula T cutáneo, y cáncer de vejiga.

26. El método de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es una enfermedad viral que provoca verrugas.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la formulación se inyecta en una verruga.

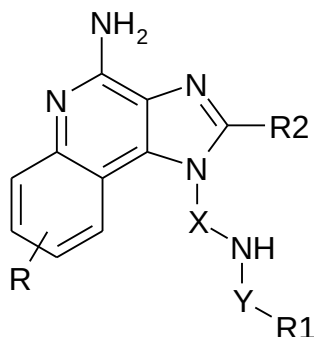
28. Un método para elaborar la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende

proporcionar

aceite de sésamo;

etanol; y

un compuesto modificador de respuesta inmunitaria de la fórmula:



en donde:

X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por

-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo, alquilaminoalquilenilo, o hidroxialquilenilo;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados; y

R es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

combinar el compuesto de IRM con el etanol para formar una solución de etanol-compuesto de IRM; y

combinar la solución de etanol-compuesto de IRM con el aceite de sésamo para formar una formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM.

29. El método de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente la etapa de evaporar una porción del etanol desde la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM.

30. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

aceite de sésamo;

7.5% en peso etanol;

300 ppm de BHA; y

desde 0.1 mg/mL hasta a aproximadamente 2.5 mg/mL de N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida.

Formulaciones de inyección con base en aceite de sésamo

Resumen

Se describen formulaciones inyectables que comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto modificador de respuesta inmunitaria. También se proporcionan métodos para elaborar las formulaciones y métodos para utilizar las formulaciones para tratamiento de una enfermedad en un sujeto, por ejemplo, enfermedad neoplásica, que comprende inyectar las formulaciones en un sujeto en necesidad del tratamiento.

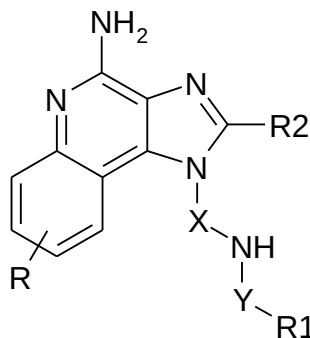
Lo que se reivindica es:

1. Una formulación farmacéutica adecuada para inyección, que comprende:

aceite de sésamo;

etanol; y

un compuesto modificador de respuesta inmunitaria de la fórmula:



en donde:

X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por

-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo, alcóxialquilenilo, alquilaminoalquilenilo, o hidroxialquilenilo;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados; y

R es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 9% en peso.

3. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 3% en peso hasta aproximadamente 8% en peso.

4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el etanol está presente en una concentración desde aproximadamente 6.5% en peso hasta aproximadamente 7.5% en peso.

5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto modificador de respuesta inmunitaria está presente en una concentración desde aproximadamente 0.1 mg/mL hasta aproximadamente 10 mg/mL.

6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor hidroxilo del aceite de sésamo es menor de o igual a 2.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de ácido del aceite de sésamo es menor de o igual a 0.1.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el valor de peróxido del aceite de sésamo es menor de o igual a 1.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de nitrógeno total del aceite de sésamo es menor de o igual a 1 ppm.
10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aceite de sésamo contiene no más de 0.05% en peso de sesamina y no más de 0.05% en peso de sesamolina.
11. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_2 es metilo, etilo, propilo, butilo, etoximetilo, metoximetilo, etilaminometilo, o 2-metoxietilo.
12. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Y es -C(O)-.
13. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{11} - C_{23} .
14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{15} - C_{23} .
15. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{15} - C_{17} .
16. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R_1 es alquilo C_{17} .
17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto modificador de respuesta inmunitaria comprende N-(4- {[4-amino-2-butil-1H-imidazo [4,5-c]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. Un método para suministrar la formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende inyectar la formulación en un sujeto.
19. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en una masa de tumor.
20. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en una verruga.
21. El método de la reivindicación 18, en donde la formulación se inyecta en tejido de cicatriz hipertrófica.
22. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende inyectar en un sujeto en necesidad de tratamiento de la enfermedad la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.

24. El método de la reivindicación 23, en donde la formulación se inyecta en una masa de tumor.

25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 23-24, en donde la enfermedad se selecciona de un cáncer de cabeza o cuello, cáncer de mama, linfoma, melanoma, linfoma de célula T cutáneo, y cáncer de vejiga.

26. El método de la reivindicación 22, en donde la enfermedad es una enfermedad viral que provoca verrugas.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la formulación se inyecta en una verruga.

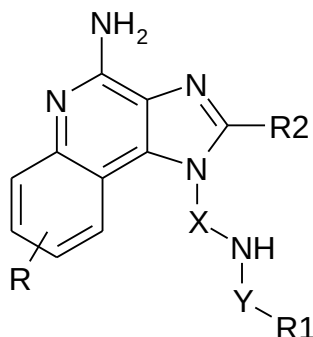
28. Un método para elaborar la formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende

proporcionar

aceite de sésamo;

etanol; y

un compuesto modificador de respuesta inmunitaria de la fórmula:



en donde:

X es alquileo que tiene hasta 8 átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados por

-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilenilo, alquilaminoalquilenilo, o hidroxialquilenilo;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R₁ es un grupo alifático lineal o ramificado que tiene 11-23 átomos de carbono, que incluye opcionalmente uno o más enlaces carbono a carbono insaturados; y

R es hidrógeno, halógeno, o hidroxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

combinar el compuesto de IRM con el etanol para formar una solución de etanol-compuesto de IRM; y

combinar la solución de etanol-compuesto de IRM con el aceite de sésamo para formar una formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM.

29. El método de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente la etapa de evaporar una porción del etanol desde la formulación de aceite de sésamo-etanol-compuesto de IRM.

30. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

aceite de sésamo;

7.5% en peso etanol;

300 ppm de BHA; y

desde 0.1 mg/mL hasta a aproximadamente 2.5 mg/mL de N-(4- {[4-amino-2-butil-1*H*-imidazo [4,5-*c*]quinolin-1-il]oxi}butil) octadecanamida.

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GILLESPIE, Julie Anne
Astrazeneca Intellectual Property
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 21 April 2016 (21.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 200242-WO-PCT	
International application No. PCT/US2014/063095	International filing date (day/month/year) 30 October 2014 (30.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address CAPECCHI, John, T. c/o 3M Innovative Properties Company 3M Center St. Paul, MN 55133-3427 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

This is the corrected version of the form PCT/IB/306, dated on 12 April 2016.
The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☐ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Jo Roduit Ji Hyun e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GILLESPIE, Julie Anne
Astrazeneca Intellectual Property
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 12 April 2016 (12.04.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 200242-WO-PCT	
International application No. PCT/US2014/063095	International filing date (day/month/year) 30 October 2014 (30.10.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address JOHNSON, Karen, E. 3M Innovative Properties Company 3M Center St. Paul, MN 55133-3427 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 has been added as inventor only.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☐ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Parianou Christina e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	--

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/437 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2014/063095

(22) International Filing Date:
30 October 2014 (30.10.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/900,255 5 November 2013 (05.11.2013) US

(71) Applicant: 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY [US/US]; 3m Center, P.O.Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (US).

(72) Inventors: BEAURLINE, Joseph; 3m Innovative Properties Company, 3m Center, P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (US). ELVECROG, James; 3m Innovative Properties Company, 3m Center, P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (US). VASILAKOS, John; 3m Innovative Properties Company, 3m Center, P.O. Box 33427, St. Paul, MN 55133-3427 (US).

(74) Agents: GILLESPIE, Julie Anne et al.; Astrazeneca Intellectual Property, AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SESAME OIL BASED INJECTION FORMULATIONS

(57) Abstract: Injectable formulations comprising ethanol, sesame oil, and an Immune Response Modifier compound are disclosed. Methods of making the formulations and methods of using the formulations for treatment of a disease in a subject, e.g., neoplastic disease, comprising injecting the formulations into a subject hi need of treatment, are also provided.

Formulaciones de inyección con base en aceite de sésamo

Resumen

Se describen formulaciones inyectables que comprenden etanol, aceite de sésamo, y un compuesto modificador de respuesta inmunitaria. También se proporcionan métodos para elaborar las formulaciones y métodos para utilizar las formulaciones para tratamiento de una enfermedad en un sujeto, por ejemplo, enfermedad neoplásica, que comprende inyectar las formulaciones en un sujeto en necesidad del tratamiento.