

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud
5 Provisional de EE. UU. No. 62/423,124, presentada el 16 de
noviembre de 2016, y la Solicitud Provisional de EE. UU. No.
62/545.857, presentada el 15 de agosto de 2017, que se
incorporan aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima
responsable de hidrolizar endocannabinoides como el 2-AG (2-
araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en
el sistema nervioso. El carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
15 (trifluorometil)bencil)piperazina-1 es un inhibidor de MAGL.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0003] En el presente documento se proporcionan
formulaciones farmacéuticas en forma de dosificación sólida
que comprende carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-
20 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un
aspecto, se describe en este documento una formulación
farmacéutica en una forma de dosificación sólida que
comprende:

(a) De aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (b) De aproximadamente 5 mg a aproximadamente 425 mg de un vehículo polimérico;

(c) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg de un tensioactivo; y

(d) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg de un agente deslizante.

[0004] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 85 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico se selecciona entre polivinilpirrolidona K30 (PVP K30), polivinilpirrolidona K17 (PVP K17), polivinilpirrolidona K12 (PVP K12), artículos de polivinil pirrolidona acetato de vinilo (PVPVA 64), hidroxipropilmetilcelulosa (gavillas), artículos de uso de la bolsa de plástico (PVPVA 64). (HPMC AS), y polímeros de metacrilato de metilo (polímeros Eudragit). En algunas realizaciones, el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona K30 (PVP K30). En algunas

realizaciones, el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona vinil acetato (PVPVA 64). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de un

5 tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de un tensioactivo. En algunas realizaciones, el surfactante se selecciona entre polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de

10 glicerilo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno y succinato de d- α -tocoferil polietilén glicol TPGS). En algunas realizaciones, el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de un agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de un agente deslizante. En algunas

20 realizaciones, el agente deslizante es dióxido de silicio o talco. En algunas realizaciones, el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón seleccionado de dihidrógeno fosfato de potasio, bicarbonato de sodio,

carbonato de magnesio, citrato de sodio, fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de monohidrógeno dipotásico y fosfato de monohidrógeno disódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 65 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, el plastificante se selecciona de entre PEG 400, citrato de trietilo, triacetina, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, ácido esteárico, glicerina, polietilenglicoles, éter monometílico de polietilenglicol, propilenglicol, solución de sorbitol sorbitán, aceite de castor, diacetilado monoglicéridos, sebacatos de dibutilo y ftalato de dietilo. En algunas realizaciones, el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 850 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada,

10 almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, el relleno es lactosa, manitol o celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

15 aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

20 de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona de povidona, crospovidona, hipromelosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es

- crospovidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg de un
- 5** lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de un lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg de un
- 10** lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.
- 15** [0005] En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:
- (a) De aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 20** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) De aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno;

(c) De aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg de un desintegrante; y

(d) De aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg de un lubricante.

- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 175 mg de un relleno.
- 10** En algunas realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, el relleno es lactosa, manitol o celulosa
- 15** microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación
- 20** farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 15 mg de un desintegrante. En algunas realizaciones, el desintegrante se

selecciona de povidona, crospovidona, hipromelosa, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es crospovidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de un lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.5 mg de un lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

[0006] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una base libre. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una sal de fumarato.

[0007] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) De aproximadamente 14 mg a aproximadamente 72.5 mg de polivinilpirrolidona K30 (PVP K30);

(c) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 13 mg de PEG 400;

(d) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(f) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

5 (g) De aproximadamente 33 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina;

(h) De aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(i) De aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg
10 de estearil fumarato de sodio.

[0008] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 12 mg de
15 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) De aproximadamente 17 mg a aproximadamente 85 mg de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona (PVPVA 64);

20 (c) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(d) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(e) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(f) De aproximadamente 33 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina;

5 (g) De aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(h) De aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0009] En la presente memoria se proporciona, además,
10 una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal
15 de clorhidrato;

(b) De aproximadamente 14 mg a aproximadamente 72.5 mg de polivinilpirrolidona K30 (PVP K30);

(c) De aproximadamente 1 mg a aproximadamente 13 mg de PEG 400;

20 (d) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(f) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(g) De aproximadamente 33 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina;

5 (h) De aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de croscarmelosa de sodio; y

(i) De aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio; y

(j) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de
10 Opadry AMB II Beige.

[0010] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) Aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
15 hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 72.1 mg de polivinil pirrolidona K30 (PVP K30);

(c) Aproximadamente 12.9 mg de PEG 400;

20 (d) Aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) Aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(f) Aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(g) Aproximadamente 168.5 mg de celulosa microcristalina;

(h) Aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(i) Aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0011] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) Aproximadamente 10.7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 72.1 mg de polivinil pirrolidona K30 (PVP K30);

(c) Aproximadamente 12.9 mg de PEG 400;

(d) Aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) Aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(f) Aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(g) Aproximadamente 168.5 mg de celulosa microcristalina;

(h) Aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(i) Aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0012] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) Aproximadamente de 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 85 mg de polivinil pirrolidona vinil acetato (PVPVA 64);

(c) Aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(d) Aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(e) Aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(f) Aproximadamente 168.5 mg de celulosa microcristalina;

(g) Aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(h) Aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0013] En la presente memoria se proporciona, además, una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) Aproximadamente 2.1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 156 mg de celulosa microcristalina;

(c) Aproximadamente 10 mg de croscarmelosa de sodio; y

(d) Aproximadamente 1.7 mg de estearato de magnesio.

[0014] En la presente memoria se proporciona, además,
una formulación farmacéutica en una forma de dosificación
sólida que comprende:

(a) Aproximadamente 10.7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 147 mg de celulosa microcristalina;

10 (c) Aproximadamente 10.2 mg de croscarmelosa sódica; y

(d) Aproximadamente 1.7 mg de estearato de magnesio.

[0015] En la presente memoria se proporciona, además,
una formulación farmacéutica en una forma de dosificación
sólida que comprende:

15 (a) Aproximadamente 53.6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 104 mg de celulosa microcristalina;

(c) Aproximadamente 10 mg de croscarmelosa de sodio; y

20 (d) Aproximadamente 1.7 mg de estearato de magnesio.

[0016] En la presente memoria se proporciona, además,
una formulación farmacéutica en una forma de dosificación
sólida que comprende:

(a) Aproximadamente 2.1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) Aproximadamente 15.1 mg de polivinil pirrolidona K30
5 (PVP K30);

(c) Aproximadamente 1.6 mg de PEG 400;

(d) Aproximadamente 0.4 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) Aproximadamente 0.4 mg de dióxido de silicio;

(f) Aproximadamente 0.4 mg de dihidrógeno fosfato de
10 potasio;

(g) Aproximadamente 121.7 mg de celulosa microcristalina;

(h) Aproximadamente 7.5 mg de croscarmelosa de sodio;

(i) Aproximadamente 0.8 mg de estearil fumarato de
15 sodio; y

(j) Aproximadamente 6.0 mg de Opadry AMB II Beige.

[0017] En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida se selecciona de entre un polvo, una tableta, una tableta de desintegración por mordedura, una
20 tableta masticable, una capleta, una cápsula, una cápsula de gel, un polvo efervescente, una tableta de rápida desintegración, una tableta de disuasión contra el abuso, una tableta de liberación modificada, una capleta de liberación modificada, una cápsula de liberación modificada y una

suspensión acuosa producida a partir de un polvo. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida es una tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a

5 aproximadamente 10 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 8 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2

10 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de una película de

15 recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 6 mg de una película de recubrimiento. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 7 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 8 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, aproximadamente 9 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 10 mg de una película de recubrimiento. En algunas realizaciones, la película de recubrimiento es Opadry AMB II Beige. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida es un tableta. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida es una cápsula. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es cristalino. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es amorfo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se fabrica mediante un proceso de extrusión por fusión en caliente. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se fabrica mediante un proceso de dispersión secada por pulverización (SDD). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un sistema de administración de fármacos autoemulsionantes, un sistema de administración de fármacos auto-microemulsificante, o un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionante.

[0018] En otro aspecto, se proporciona en este documento un método para tratar el dolor en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el dolor es dolor neuropático. En algunas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.

[0019] En otro aspecto, se proporciona en este documento un método para tratar el trastorno de epilepsia / convulsión, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer o dolor abdominal asociado con síndrome de intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende administrando al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Cierta Terminología

[0020] Las formas singulares "uno", "una" y "el" o "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un medicamento" incluye una referencia a uno o más de tales medicamentos, y la referencia a "un excipiente" incluye una referencia a uno o más de dichos excipientes. Cuando se usan los rangos en el presente documento, todas las combinaciones

y sub-combinaciones de rangos y las formas de realización específicas en los mismos deben incluirse. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico), y por lo tanto el número o rango numérico varía entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico.

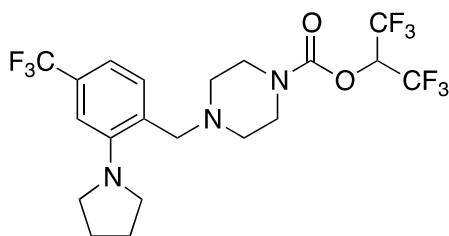
[0021] Los términos "formulación" y "composición", como se usan en este documento, se usan indistintamente y se refieren a una mezcla de dos o más compuestos, elementos o moléculas. En algunos aspectos, los términos "formulación" y "composición" pueden usarse para referirse a una mezcla de uno o más agentes activos con un vehículo u otros excipientes.

[0022] Los términos "agente activo", "agente farmacéutico activo", "fármaco", "ingrediente activo" y sus variantes se usan indistintamente para referirse a un agente o sustancia que tiene actividad fisiológica especificada o seleccionada medible cuando se administra a un sujeto en una cantidad significativa o efectiva.

[0023] El compuesto descrito en el presente documento, carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es un compuesto inhibidor de MAGL. carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se refiere a un compuesto con la siguiente estructura:



; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es cristalino. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o su sal farmacéuticamente aceptable, es amorfo.

[0024] El término "sal farmacéuticamente aceptable" en referencia al carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 se refiere a una sal de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, que no causa irritación

significativa a un mamífero al que se administra y no anula sustancialmente la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables se forman a partir de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

5 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1 e incluyen:

- Sales de adición de ácido formadas por reacción de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 con
- 10** un ácido orgánico, que incluye, ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos alcanoicos hidroxilo, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, aminoácidos, etc., e incluye, por ejemplo, ácido acético,
- 15** trifluoroacético ácido, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico,
- 20** ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares;

- Sales de adición de ácido formadas por reacción de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 con

un ácido inorgánico, que incluye, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares.

- 5** [0025] En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 se encuentra en forma de base libre. En algunas realizaciones de
- 10** las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sal. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el
- 15** carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sal de clorhidrato. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-
- 20** 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sal de fumarato.

[0026] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solvente (solvatos). Los solvatos contienen cantidades

estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el proceso de formación del producto o aislamiento con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol, metanol, metil terc-butil éter (MTBE),

5 diisopropil éter (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo y el me gusta. En un

10 aspecto, los solvatos se forman utilizando, pero no se limitan a, los solventes de Clase 3. Las categorías de disolventes se definen, por ejemplo, en la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH),

15 "Impurezas: Directrices para disolventes residuales, Q3C (R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. En algunas realizaciones, los solvatos de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-

20 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los solvatos del carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-

il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)
 piperazina-1, son anhidros. En algunas realizaciones, el
 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o
5 sus sales farmacéuticamente aceptables, existen en forma no
 solvatada. En algunas realizaciones, el carboxilato
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o sus sales
 farmacéuticamente aceptables, existen en forma no solvatada y
10 son anhidros.

[0027] En otras realizaciones más, el carboxilato
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables, se prepara en diversas formas,
15 incluidas, entre otras, fase amorfa, formas cristalinas,
 formas molidas y formas de nano-partículas. En algunas
 realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-
 il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)
 piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del
20 mismo, es amorfo. En algunas realizaciones, el carboxilato
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfo y anhidro.
 En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalino y anhidro.

[0028] Aunque no pretende vincularse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por contar con propiedades físicas apropiadas (por ejemplo, estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución), para formas de dosificación farmacéutica y terapéutica. Además, aunque no deseen estar sujetos a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por sus propiedades físicas (por ejemplo, densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, reactividad en estado sólido, estabilidad física y estabilidad química) que afectan procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezcla, formación de tabletas, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que hacen que ciertas formas sólidas sean adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Dichas

propiedades se pueden determinar utilizando técnicas químicas analíticas particulares, que incluyen técnicas analíticas de estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopia y análisis térmico), como se describe en este documento y se conoce en la técnica.

[0029] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser una reducción o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Se puede determinar una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual utilizando técnicas, como un estudio de aumento de la dosis.

Formulaciones Farmacéuticas

[0030] Las formulaciones farmacéuticas de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 que se describen en el

presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un

5 excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación sólida. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

10 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación sólida, en donde la forma de dosificación sólida se selecciona de entre un polvo, una tableta, una tableta de

15 desintegración por mordida, una tableta masticable, una tableta, una capleta, una cápsula, una cápsula de gel, un polvo efervescente, una tableta de desintegración rápida, una tableta disuasoria del abuso, una tableta de liberación modificada, una capleta de liberación modificada, una cápsula

20 de liberación modificada y una suspensión acuosa producida a partir de un polvo. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación sólida, en donde la forma de dosificación sólida es una

5 tableta. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un

10 excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación sólida, en la que la forma de dosificación sólida es un tableta. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-

15 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma de dosificación sólida, en donde la forma de dosificación sólida es una

20 cápsula.

[0031] En algunas realizaciones es una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (b) De aproximadamente 5 mg a aproximadamente 425 mg de un vehículo polimérico;

(c) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg de un tensioactivo; y

(d) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg de un agente deslizante.

[0032] En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico se selecciona entre polivinilpirrolidona K30 (PVP K30), polivinilpirrolidona K17 (PVP K17), polivinilpirrolidona K12 (PVP K12), acetato de polivinilpirrolidona vinilo (PVPVA 64), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acetilsuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS) y polímeros de metilmetacrilato (polímeros de Eudragit). En algunas realizaciones, el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona K30 (PVP K30). En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona K17 (PVP K17). En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona vinil acetato (PVPVA 64). En algunas

realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico es acetilsuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS). En algunas realizaciones descritas en el presente documento, el vehículo polimérico es polímeros de metacrilato de metilo (polímeros Eudragit). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 425 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 350 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 175 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg del vehículo polimérico. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 150 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a

5 aproximadamente 125 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a

10 aproximadamente 95 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 12 mg a

15 aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 85 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 12 mg a

20 aproximadamente 85 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 80 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 14 mg a

aproximadamente 80 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 75 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 14 mg a aproximadamente 75 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 11 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 13 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 14 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 15 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 16 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 17 mg del vehículo polimérico. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 18 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 19 mg del vehículo polimérico. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 25 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 30 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 35 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 40 mg del vehículo polimérico. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 55 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 60 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 65 mg del vehículo polimérico. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 70 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 75 mg del vehículo polimérico. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 80 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 85 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 95 mg del vehículo polimérico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 100 mg del vehículo polimérico. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en el que el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona K30 (PVP K30). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a

20 aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en el que el vehículo polimérico es polivinilpirrolidona K17 (PVP K17). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en el que el vehículo polimérico es polivinil

pirrolidona K12 (PVP K12). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en el que el vehículo polimérico es polivinil pirrolidona vinil acetato (PVPVA 64). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en donde el vehículo polimérico es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en donde el vehículo polimérico es acetilsuccinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg del vehículo polimérico, en el que el vehículo polimérico es un polímero de metacrilato de metilo (polímeros Eudragit).

[0033] En algunas realizaciones, el surfactante se selecciona entre polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno y succinato de d- α -tocoferil polietilén glicol (TPGS). En algunas realizaciones, el tensioactivo es un polisorbato. En algunas realizaciones, el tensioactivo es un polisorbato 80

(Tween 80). En algunas realizaciones, el tensioactivo es un polaxómero. En algunas realizaciones, el tensioactivo es una sal biliar. En algunas realizaciones, el tensioactivo es monoestearato de glicerilo. En algunas realizaciones, el tensioactivo es laurilsulfato de sodio. En algunas realizaciones, el tensioactivo es monooleato de sorbitano. En algunas realizaciones, el tensioactivo es polioxietileno sorbitano monooleato. En algunas realizaciones, el tensioactivo es un copolímero de óxido de etileno. En algunas realizaciones, el tensioactivo es un copolímero de óxido de propileno. En algunas realizaciones, el tensioactivo es succinato de polietilenglicol de d- α -tocoferilo (Vitamina E TPGS). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 8 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 7 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 6 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del

tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

5 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

15 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del tensioactivo. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2 mg del tensioactivo. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del tensioactivo. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 4 mg del tensioactivo. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3 mg del tensioactivo. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a

5 aproximadamente 2 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 1.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a

10 aproximadamente 1 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.25 mg del tensioactivo. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.35 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 0.4 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.45 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 mg del tensioactivo. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.6 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.7 mg del tensioactivo. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.8 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.9 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 1 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.1 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.2 mg del tensioactivo. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.3 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.4 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 1.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.6 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.7 mg del tensioactivo. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.8 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.9 mg del tensioactivo. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.25 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 2.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.75 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg del tensioactivo. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 4.5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg del tensioactivo. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 8 mg del tensioactivo. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 9 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg del tensioactivo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del tensioactivo, en el que el

15 tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es Polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del

- tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del tensioactivo, en el que el
- 5** tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 4 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es Polisorbato 80 (Tween 80). En algunas
- 10** realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es Polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2.5 mg del
- 15** tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg del tensioactivo, en el que el tensioactivo es polisorbato 80 (Tween 80).
- 20** [0034] En algunas realizaciones, el agente deslizante es dióxido de silicio o talco. En algunas realizaciones, el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 8 mg del agente deslizante. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 7 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 6 mg del agente deslizante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del agente deslizante. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del agente deslizante. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a

5 aproximadamente 1 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

10 aproximadamente 4 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

15 aproximadamente 3 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

20 aproximadamente 2 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, La formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

- aproximadamente 1 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación
- 5** farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 4 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación
- 10** farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 1.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación
- 20** farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 1 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 0.25 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

5 aproximadamente 0.35 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 0.45 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 0.6 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

15 aproximadamente 0.7 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.8 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 0.9 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 1 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.1 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 1.2 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.3 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

5 aproximadamente 1.4 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 1.6 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.7 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

15 aproximadamente 1.8 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.9 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 2 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.25 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.75 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 3 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

5 aproximadamente 4 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 5 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 7 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

15 aproximadamente 8 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 9 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 10 mg del agente deslizante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a

aproximadamente 5 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del agente

5 deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a

15 aproximadamente 2 mg del agente deslizante, en donde la glida algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 4 mg del agente deslizante, en donde el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente

deslizante, en el que el agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg del agente deslizante, en el que el

5 agente deslizante es dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En

15 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente

20 deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 4 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 3 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2.5 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg del agente deslizante, en el que el agente deslizante es talco.

[0035] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón seleccionado de acetatos, carbonatos, fosfatos, citratos y glutamatos. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón de acetato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón carbonato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón fosfato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón de citrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón de glutamato. En

algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón seleccionado de dihidrógeno fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de magnesio, citrato de sodio, fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de monohidrógeno dipotásico y fosfato de monohidrógeno disódico.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón seleccionado de dihidrógeno fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de magnesio y citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un tampón seleccionado de dihidrógeno fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de magnesio, citrato de sodio, fosfato de dihidrógeno de sodio, fosfato de monohidrógeno dipotásico y fosfato de monohidrógeno disódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, dihidrógeno fosfato de sodio, fosfato de monohidrógeno dipotásico y fosfato de monohidrógeno disódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, fosfato de monohidrógeno dipotásico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, monohidrógenofosfato disódico.

[0036] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4.5 mg de

5 dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a

10 aproximadamente 3.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

15 aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

5 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

10 además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la

15 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En

20 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.5 mg de

dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.15 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.25 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.3 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.35 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.4 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.45 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.55 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

además, aproximadamente 0.6 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.65 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la

5 formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.7 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.75 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

10 además, aproximadamente 0.8 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.85 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente

15 0.9 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.95 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de

20 potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.25 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.75 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4.5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de dihidrógeno fosfato de potasio.

[0037] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a

5 aproximadamente 3.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

10 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación

15 farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

20 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.1 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

- formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.15 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.2 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la
- 5** formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.25 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.3 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente
- 10** 0.35 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.4 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.45 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la
- 15** formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.55 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente
- 20** 0.6 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.65 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.7 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

- formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.75 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.8 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la
- 5** formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.85 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.9 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente
- 10** 0.95 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.25 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la
- 15** formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.75 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2
- 20** mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la

5 formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4.5 mg de bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de bicarbonato de sodio.

[0038] En algunas realizaciones, la formulación

10 farmacéutica comprende, además, carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

15 aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

20 de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2 mg de carbonato

5 de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de carbonato

10 de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de carbonato

15 de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg de carbonato

20 de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg de carbonato

de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

5 de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

10 aproximadamente 0.1 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.15 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.2 mg de carbonato de magnesio. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.25 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.3 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

20 aproximadamente 0.35 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.4 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.45 mg de carbonato de magnesio. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.55 mg de carbonato de magnesio. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.6 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.65 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

10 aproximadamente 0.7 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.75 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.8 mg de carbonato de magnesio. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.85 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.9 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

20 aproximadamente 0.95 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.25 mg de carbonato de magnesio. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.75 mg de carbonato de magnesio. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

10 aproximadamente de 3 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de carbonato de magnesio. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4.5 mg de carbonato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de carbonato de magnesio.

[0039] En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende, además, citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a

aproximadamente 4.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 3 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 0.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg de citrato

5 de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg de citrato

10 de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de citrato

15 de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 0.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.1 mg de citrato de sodio. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.15 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.2 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

aproximadamente 0.25 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.3 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

5 aproximadamente 0.35 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.4 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.45 mg de citrato de sodio. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.55 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 aproximadamente 0.6 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.65 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.7 mg de citrato de sodio. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.75 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.8 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

- aproximadamente 0.85 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.9 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,
- 5** aproximadamente 0.95 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.25 mg de citrato de sodio. En algunas
- 10** realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.75 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,
- 15** aproximadamente 2 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg de citrato de sodio. En algunas
- 20** realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

aproximadamente 4.5 mg de citrato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de citrato de sodio.

[0040] En algunas realizaciones, la formulación

- 5** farmacéutica comprende, además, un plastificante. En algunas realizaciones, el plastificante se selecciona de entre PEG 400, citrato de trietilo, triacetina, citrato de acetil tributilo, citrato de acetil trietilo, ácido esteárico, glicerina, polietilenglicoles, éter monometílico de
- 10** polietilenglicol, propilenglicol, solución de sorbitol sorbitán, aceite de castor, diacetilado monoglicéridos, sebacatos de dibutilo y ftalato de dietilo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En
- 15** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en donde el plastificante es citrato de trietilo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es triacetina. En algunas realizaciones, la
- 20** formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es acetil tributil citrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es acetil trietil citrato. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es ácido esteárico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es glicerina. En

5 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es un polietilenglicol. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es polietilenglicol monometil éter. En

10 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es propilenglicol. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es una solución de sorbitol sorbitano. En

15 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es aceite de ricino. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es monoglicéridos diacetilados. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es sebacatos de dibutilo. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un plastificante, en el que el plastificante es ftalato de dietilo. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 65 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

5 aproximadamente 60 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

10 aproximadamente 50 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

15 aproximadamente 40 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

20 aproximadamente 30 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

- aproximadamente 20 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación
- 5** farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación
- 10** farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación
- 20** farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2 mg de un

plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg de un

5 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3.5 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4 mg de un

10 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 4.5 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg de un

plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5.5 mg de un

15 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 6 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 6.5 mg de un

20 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 7 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 7.5 mg de un

plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 8 mg de un

plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 8.5 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 9 mg de un

5 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 10 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 11 mg de un

10 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 12 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 13 mg de un

15 plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 14 mg de un plastificante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a

20 aproximadamente 65 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de un

plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de un

5 plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

10 además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En

15 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de un

20 plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica adicionalmente comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de un plastificante, en el que el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica más adelante Comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

5 además, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En

10 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de un

15 plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de un plastificante, en donde el plastificante es PEG 400. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

20 además, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de un plastificante, en el que el plastificante es PEG 400.

[0041] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un relleno. En algunas realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol,

fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, el relleno es lactosa. En algunas realizaciones, el relleno es

5 manitol. En algunas realizaciones, el relleno es fosfato dicálcico. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, el relleno es almidón. En algunas

10 realizaciones, el relleno es almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 850 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

15 aproximadamente 15 mg a aproximadamente 800 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 750 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

20 aproximadamente 15 mg a aproximadamente 700 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 650 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

aproximadamente 15 mg a aproximadamente 600 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 550 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la

5 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 450 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la

10 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la

15 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la

20 formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 275 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente

5 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente

10 275 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente

15 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol, fosfato dicálcico, celulosa

20 microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 300 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 275 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 175 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 30 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 35 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 40 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 45 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 50 mg de un

relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 55 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 60 mg de un

5 relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 65 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente de 70 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación

10 farmacéutica comprende, además, aproximadamente 75 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 80 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 85 mg de un

15 relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 90 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 95 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende, además, aproximadamente 100 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 105 mg de un relleno. [0001]. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 110 mg de un

relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 115 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 120 mg de un

5 relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 125 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 130 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación

10 farmacéutica comprende, además, aproximadamente 135 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 140 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 145 mg de un

15 relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 150 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 155 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende, además, aproximadamente 160 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 165 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 170 mg de un

relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 175 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 180 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 185 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 190 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 195 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 200 mg de un relleno.

[0042] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un desintegrante. En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona entre almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, povidona, crospovidona, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, ácido algínico, alginato de sodio, agar, guar, guaros Frijol, Karaya, pectina, tragacanto, bentonita, pulpa de cítricos y lauril sulfato de sodio. En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona de povidona, crospovidona, hipromelosa,

croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es hidroxipropil celulosa. En algunas realizaciones, el desintegrante es hipromelosa. En algunas realizaciones, el desintegrante es povidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es crospovidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 125 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 55 mg del desintegrante. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 45 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación

- farmacéutica comprende, además, aproximadamente 6 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 7 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación
- 5** farmacéutica comprende, además, aproximadamente 8 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 9 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 10 mg del
- 10** desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 12 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 15 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende, además, aproximadamente 20 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 25 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 30 mg del
- 20** desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 35 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 40 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación

farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

5 aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En

10 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del

15 desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

20 además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En

algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crospovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la

formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica.

[0043] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es ácido esteárico. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg del

lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.15 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

aproximadamente 0.2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.25 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

5 aproximadamente 0.3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.35 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.4 mg del lubricante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.45 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 aproximadamente 0.6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.8 mg del lubricante. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 0.9 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

aproximadamente 1.1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

5 aproximadamente 1.3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 aproximadamente 1.8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 1.9 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

aproximadamente 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

5 aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 9 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, aproximadamente 10 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante, en el que el lubricante

20 es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a

5 aproximadamente 2.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

10 de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante

20 es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende,

además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a

5 aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato

10 sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de

15 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante, en el que el lubricante

20 es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a

5 aproximadamente 2.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

15 de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante

20 es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además,

- de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a
- 5** aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, de aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

- [0044] En algunas realizaciones, el carboxilato
- 15** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, se encuentra en forma de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 20** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato
- 15** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 15** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

5 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

10 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre.

15 [0045] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, se encuentra en una

20 forma de sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como

5 sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación

10 farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente

15 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente

20 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente

30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como

- sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 5** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 10** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 15** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 20** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como

- sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 5** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación
- 10** farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg de carboxilato
- 15** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
10 comprende aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
15 hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
20 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
10 comprende aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
15 hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
20 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
10 comprende aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
15 hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
20 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
10 comprende aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
15 hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
20 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
comprende aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
10 comprende aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil) piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 55 mg de carboxilato
15 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
20

[0046] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato
- 10** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 15** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato
- 10** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 15** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

- aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 5** aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la fórmula farmacéutica comprende
- aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato.

[0047] En algunas realizaciones descritas en el presente documento es una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 12 mg de
5 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) De aproximadamente 14 mg a aproximadamente 72.5 mg de polivinilpirrolidona K30 (PVP K30);

10 (c) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 13 mg de PEG 400;

(d) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(e) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de
15 dióxido de silicio;

(f) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de dihidrógeno fosfato de potasio;

(g) De aproximadamente 33 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina;

20 (h) De aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

(i) De aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0048] En algunas realizaciones descritas en el presente documento es una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 2 mg a aproximadamente 12 mg de
5 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato;

(b) De aproximadamente 17 mg a aproximadamente 85 mg de acetato de vinilo de polivinilpirrolidona (PVPVA 64);

10 (c) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de polisorbato 80 (Tween 80);

(d) De aproximadamente 0.4 mg a aproximadamente 2 mg de dióxido de silicio;

(e) De aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg de
15 dihidrógeno fosfato de potasio;

(f) De aproximadamente 33 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina;

(g) De aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg de crospovidona; y

20 (h) De aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg de estearil fumarato de sodio.

[0049] En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una formulación farmacéutica en una forma de dosificación sólida que comprende:

(a) De aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (b) De aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno;

(c) De aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg de un desintegrante; y

(d) De aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg de un lubricante.

[0050] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un relleno. En algunas realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, el relleno es lactosa. En algunas realizaciones, el relleno es manitol. En algunas realizaciones, el relleno es fosfato dicálcico. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, el relleno es almidón. En algunas realizaciones, el relleno es almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a

aproximadamente 750 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 700 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

5 comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 650 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 20 mg a aproximadamente 550 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a

15 aproximadamente 450 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 350 mg de

20 un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 275 mg de un relleno.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 20 mg a

5 aproximadamente 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg

10 de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 275 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno.

15 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas

20 realizaciones, el relleno se selecciona de lactosa, manitol, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, almidón y almidón pregelatinizado (Starch 1500). En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a

aproximadamente 300 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 275 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

5 comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 250 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 225 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

10 aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 175 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 30 mg a

15 aproximadamente 150 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 35 mg de un relleno. En algunas

20 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 40 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

	aproximadamente	50	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	55	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
5	aproximadamente	60	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	65	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	70	mg	de	un	relleno.	En	algunas
10	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	75	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	80	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
15	aproximadamente	85	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	90	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	95	mg	de	un	relleno.	En	algunas
20	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	100	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	105	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			

	aproximadamente	110	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	115	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
5	aproximadamente	120	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	125	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	130	mg	de	un	relleno.	En	algunas
10	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	135	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	140	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
15	aproximadamente	145	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	150	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	155	mg	de	un	relleno.	En	algunas
20	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	160	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			
	aproximadamente	165	mg	de	un	relleno.	En	algunas
	realizaciones,	la	formulación	farmacéutica	comprende			

aproximadamente 170 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 175 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

5 aproximadamente 180 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 185 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 190 mg de un relleno. En algunas

10 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 195 mg de un relleno. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 200 mg de un relleno.

[0051] En algunas realizaciones, la formulación

15 farmacéutica comprende un desintegrante. En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona entre almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, povidona, crospovidona, hipromelosa,

20 hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, ácido algínico, alginato de sodio, agar, guar, guaros Frijol, Karaya, pectina, tragacanto, bentonita, pulpa de cítricos y lauril sulfato de sodio. En algunas realizaciones, el desintegrante se selecciona de povidona, crospovidona, hipromelosa,

croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa y alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es hidroxipropil celulosa. En algunas

5 realizaciones, el desintegrante es hipromelosa. En algunas realizaciones, el desintegrante es povidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es crospovidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 125 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

15 aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a

20 aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4 mg a aproximadamente

55 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

5 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 45 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

10 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

15 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 5 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg del desintegrante. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 8 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 9 mg del desintegrante. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 15 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 25 mg del desintegrante. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 35 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 40 mg del desintegrante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 150 mg del desintegrante, en donde el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del

5 desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante, en donde el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En

15 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del

20 desintegrante, en donde el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es crosopovidona. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 100 mg del desintegrante, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg del

5 desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 60 mg del desintegrante, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

10 comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 40 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa

15 sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 35 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del

20 desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del desintegrante, en el que el desintegrante es croscarmelosa sódica.

[0052] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende, además, un lubricante. En algunas realizaciones, el lubricante se selecciona de estearato de magnesio, ácido esteárico y estearil fumarato de sodio. En

5 algunas realizaciones, el lubricante es ácido esteárico. En algunas realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación

10 farmacéutica comprende aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

15 comprende aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a

aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

5 comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de

10 aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a

15 aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

20 aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a

aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.15 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.25 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.35 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.45 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 mg del lubricante. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.9 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.1 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.7 mg del lubricante. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.9 mg del lubricante. En algunas

5 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

10 aproximadamente 3 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente de 4 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg del lubricante. En algunas

15 realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende

20 aproximadamente 8 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 9 mg del lubricante. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg del lubricante. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante, en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

5 comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de

10 sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del

15 lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación

20 farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende de aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante,

en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En

5 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del

10 lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

15 comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en donde el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearil fumarato

20 sódico. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 10 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 5 mg del

lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 3 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2.5 mg del

10 lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

15 comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.2 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

20 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 4 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 3 mg del

lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

5 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 2 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1.5 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.
10 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 0.3 mg a aproximadamente 1 mg del lubricante, en el que el lubricante es estearato de magnesio.

[0053] En algunas realizaciones, el carboxilato
15 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, se encuentra en forma de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
20 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de

- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- 5** base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación
- 10** farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente
- 15** 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente
- 20** 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente
- 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de

- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- 5** base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación
- 10** farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente
- 15** 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente
- 20** 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente
- 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de

- base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de
- 5** base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 15** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre.
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre.
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 10** aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre.
- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, de base libre.
- 15**
- [0054] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 está en una Forma de sal
- 20** farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, se

- encuentra en forma de sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de carboxilato
- 20** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-
- 5** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 10** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato
- 20** 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-

- (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como
- 10** sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación
- 15** farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 3 mg de 1 (2 (pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometilo) de 4-1,3,3,3,3-hexafluoropropan-2-il). Sal de clorhidrato de bencil) piperazina-1-carboxilato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 15** comprende aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 20** comprende aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- comprende aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 15** comprende aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 20** comprende aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- comprende aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 15** comprende aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, sal de clorhidrato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.
 En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

- [0055] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 15** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg a aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 2 mg a aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 20** aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 16 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 17 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 18 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 19 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- 15** aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende
- aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- hexafluoropropan-2-il) 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

5 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de fumarato.

Síntesis De Formulaciones Farmacéuticas

[0056] Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

10 (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento se fabrican mediante un proceso de extrusión por fusión en

15 caliente. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo polimérico, surfactante y agente deslizante se mezclaron

20 uniformemente y luego se extruyeron a temperatura elevada para proporcionar una dispersión sólida amorfa de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el

carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo polimérico, plastificante, surfactante y agente deslizante se

5 mezclaron uniformemente y luego se extruyeron a temperatura elevada para proporcionar una dispersión sólida amorfa de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas

10 realizaciones, carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato, el vehículo polimérico, el surfactante, el agente deslizante y el dihidrógeno fosfato de potasio se mezclaron

15 uniformemente y luego se extruyeron a temperatura elevada para proporcionar una dispersión sólida amorfa de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-

20 il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato, el vehículo polimérico, plastificante, surfactante, agente deslizante y dihidrógeno fosfato de potasio, se mezclaron uniformemente y luego se extruyeron a temperatura elevada para proporcionar

una dispersión sólida amorfa de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como sal de clorhidrato.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida amorfa de

5 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-

(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con

un relleno, un desintegrante y un lubricante y se comprime

para formar tabletas de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

10 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables.

[0057] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y

15 aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre

20 aproximadamente 1 mg y aproximadamente 55 mg de carboxilato

1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales

farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas

realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre

- aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 5** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 10** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 15** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 20** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas

- realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 5** farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 10** farmacéuticamente aceptable del mismo, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o
- 15** una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o
- 20** una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o

- una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 5** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 10** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 15** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
- 20** (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta.
En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

5 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

10 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

15 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

20 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

- hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 5** aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 10** aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 15** aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 20** aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene

- aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 5** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas formas
- 10** de realización, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 15** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas
- 20** realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas

- realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 5** farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 10** farmacéuticamente aceptables, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 15** farmacéuticamente aceptable del mismo, por tableta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 20** farmacéuticamente aceptables, por tableta.

[0058] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 55 mg de

5 carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg

10 de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 45 mg

15 de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 40 mg

20 de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 35 mg

- de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 5** contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 10** contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 15** contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 20** contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica

- contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.
- 5** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.
- 10** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.
- 15** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.
- 20** En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.

- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o
- 5** una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por capleta.
- En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 10** farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 15** farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
- 20** farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales

- farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5**
- 10**
- 15**
- 20**

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 5** hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 10** hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 15** hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-
- 20** hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-

- hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 5** aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 10** aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 15** aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica contiene
- 20** aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene

aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por capleta.

- 5** [0059] En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 60 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 55 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 45 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales

- farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 40 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 35 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 10** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 30 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 15** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 25 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
- 20** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-

- (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg
- 5** de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 10 mg
- 10** de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 30 mg
- 15** de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 25 mg
- 20** de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 20 mg

- de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 5** contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 10** contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica
- 15** contiene aproximadamente 1 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene
- 20** aproximadamente 1.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene

- aproximadamente 2 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En
- 5** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 2.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En
- 10** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En
- 15** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 3.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En
- 20** algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 4 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En

- algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 4.5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 5** farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 5 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 10** farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 6 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 15** farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 7 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal
- 20** farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 8 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal

- farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 9 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 10 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 11 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 12 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 13 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas formas de realización, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 14 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica contiene aproximadamente 15 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por cápsula.

Excipientes

- [0060] Los excipientes opcionales adecuados para usar con el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, y las formulaciones farmacéuticas del mismo, descritas en este documento, incluyen cualquier excipiente comúnmente utilizado en la industria farmacéutica y se seleccionan en función de la compatibilidad con el agente farmacéutico activo y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, coadyuvantes de flujo, desintegrantes, lubricantes, agentes deslizantes, vehículos

poliméricos, plastificantes, estabilizantes, tensioactivos y similares. Se puede encontrar un resumen de los excipientes aquí descritos, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Edición. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999), incorporado aquí como referencia en su totalidad.

[0061] Los aglutinantes imparten cohesividad a las formulaciones de formas de dosificación oral sólidas: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan en la formación de tapones que pueden rellenarse en cápsulas de cubierta blanda o dura y para la formulación de tabletas, aseguran que la tableta permanezca intacta después de la compresión y ayuda a asegurar Mezclar la uniformidad antes de un paso de compresión o relleno. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacoat-603, hidroxipropilmetilcelulosa

acetato de acetato (Aqoate HS-LF), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio magnesio, polisacáridos ácidos, bentonitas, líneas de tierra, líneas de aluminio, polinaciclinas, cincinos, líneas de aluminio, etc. copolímero de acetato, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, como la sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, a goma natural o sintética, como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, y d Povidone® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares. En algunas realizaciones, el aglutinante es hipromelosa, hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es hipromelosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es etilcelulosa.

[0062] Los rellenos o diluyentes aumentan el volumen en la formulación farmacéutica. Tales compuestos incluyen, por

ejemplo, lactosa; almidón; manitol; sorbitol; dextrosa; celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato de calcio dibásico; fosfato dicálcico dihidrato; fosfato tricálcico; Fosfato de calcio; lactosa anhidro; lactosa secada por
5 aspersión; almidón pregelatinado; azúcar compresible, como Di-Pac® (Amstar); hidroxipropilmetilcelulosa; diluyentes a base de sacarosa; azúcar de repostería; monobásico monohidrato de sulfato de calcio; sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio trihidratado; dextrados;
10 sólidos de cereales hidrolizados; amilosa celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; caolín; cloruro de sodio; inositol; bentonita; y similares. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el relleno es lactosa, manitol o celulosa
15 microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es lactosa. En algunas realizaciones, el relleno es manitol. En algunas realizaciones, el relleno es fosfato dicálcico. En algunas realizaciones, el relleno es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el relleno es
20 celulosa microcristalina silicificada. En algunas realizaciones, el relleno es almidón. En algunas realizaciones, el relleno es almidón pregelatinizado (Starch 1500).

[0063] Los agentes deslizantes mejoran las características de flujo de una mezcla de polvo. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal tal como Cab-o-sil®; fosfato de calcio tribásico, talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio, 5 estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, caolín y dióxido de silicio amorfo micronizado (Syloid®) y similares. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el agente deslizante es dióxido de silicio 10 coloidal o talco. En algunas realizaciones, el agente deslizante es talco. En algunas realizaciones, el agente deslizante es dióxido de silicio coloidal.

[0064] Los lubricantes son compuestos que previenen, 15 reducen o inhiben la adhesión o fricción de los materiales. Los lubricantes ejemplares incluyen, por ejemplo, ácido esteárico; hidróxido de calcio, talco; un hidrocarburo tal como aceite mineral o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), Lubritab®, Cutina®; 20 ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, acetato de sodio, leucina, un polietilenglicol o un

metoxipoli-etilenglicol como Carbowax™, oleato de sodio, beherato de glicerilo (Compitrol 888®), palmitoestearato de glicerilo (Precirol®), sílice coloidal como Syloid™, Carb-O-Sil®, un almidón como el almidón de maíz., aceite de

5 silicona, un surfactante, y similares. Los lubricantes hidrófilos incluyen, por ejemplo, fumarato de estearilo sódico (comercializado actualmente con el nombre comercial PRUV®), polietilenglicol (PEG), laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio (SLS), benzoato de sodio, cloruro de

10 sodio y similares. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el lubricante es estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es ácido esteárico. En algunas

15 realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

[0065] Los desintegrantes facilitan la ruptura o desintegración de la formulación farmacéutica después de la

20 administración. Los ejemplos de desintegrantes incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón sódico tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa como un producto de

madera, celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, como la

5 carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol®), la carboximetilcelulosa reticulada o la croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como glicolato de almidón sódico; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido

10 algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio; una arcilla como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina o tragacanto; glicolato de almidón sódico; bentonita; una esponja natural; una resina tal como una resina de

15 intercambio catiónico; pulpa de cítricos; Lauril Sulfato de Sodio; laurilsulfato de sodio en combinación almidón; y similares. En algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, el desintegrante es povidona, crospovidona, hipromelosa,

20 hidroxipropilcelulosa o alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es alcohol polivinílico. En algunas realizaciones, el desintegrante es hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, el desintegrante es hipromelosa. En algunas realizaciones, el desintegrante es

povidona. En algunas realizaciones, el desintegrante es crospovidona.

[0066] Los vehículos poliméricos incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, 5 poligeniglicoliglicolpiroprolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona, partes de la polietilpirrolidona K30 o polivinilpirrolidona K30, o polivinilpirrolidona en los recintos, o partes de polivinilpirrolidona K30, polivinilpirrolidona, vitrinas, o partes de polivinil 10 pirrolidona K30), y polímeros de metacrilato de metilo (polímeros Eudragit) y similares.

[0067] En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen uno o más agentes de ajuste del pH o agentes de tamponamiento. En 15 algunas realizaciones, la formulación farmacéutica comprende un tampón seleccionado de acetatos, carbonatos, fosfatos, citratos y glutamatos. En algunas realizaciones, el tampón se selecciona de dihidrógeno fosfato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de magnesio, citrato de sodio, fosfato de 20 dihidrógeno de sodio, fosfato de monohidrógeno dipotásico y fosfato de monohidrógeno de disodio. En algunas realizaciones, los tampones se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la formulación farmacéutica en un intervalo aceptable.

[0068] En algunas realizaciones, se proporciona una película de recubrimiento aproximadamente de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el recubrimiento del carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-
5 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un recubrimiento de liberación inmediata. En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación inmediata comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), con o sin
10 plastificante, y con o sin surfactantes y agentes antiespumantes (transparentes o pigmentados o teñidos). En algunas realizaciones, el recubrimiento del carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, o una de sus sales
15 farmacéuticamente aceptables, es un recubrimiento de liberación inmediata con una barrera contra la humedad. En algunas realizaciones, la película de recubrimiento es Opadry AMB II Beige. En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación inmediata con una barrera contra la humedad
20 comprende alcohol polivinílico (PVA), con o sin plastificante, con o sin surfactantes y agentes antiespumantes (transparentes o pigmentados o teñidos). En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo, para administración por cápsula) y

algunas o todas las partículas están recubiertas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo, para administración por cápsula) y algunas o todas las partículas están microencapsuladas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan en partículas (por ejemplo, para la administración por cápsula) y algunas o todas las partículas no están microencapsuladas y no están recubiertas.

[0069] En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica y adecuados para su uso con las formulaciones descritas en este documento. Los ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lípidos, incluidos los esteroides, como el colesterol, los ésteres de colesterol y los ácidos grasos, o las grasas neutras, como los mono, di y triglicéridos;

sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; Recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, tabletas que utilizan aglutinantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo,

5 Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2^a ed., Pp. 751-753 (2002); Patente de EE.UU. Nos. 4,327,725, 4.624.848, 4.968.509, 5,461,140, 5,456.923, 5.516.527, 5.622,721, 5.686,105,

10 5,700,410, 5.977,175, 6,465,014, y 6.932.983, cada uno de los cuales se incorpora específicamente por referencia.

[0070] Los estabilizantes incluyen compuestos tales como cualquier agente antioxidante, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol; tampones,

15 ácidos, y similares.

[0071] Los tensioactivos incluyen compuestos tales como laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de

20 etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), succinato de d- α -tocoferilo de polietilenglicol (vitamina E TPGS); y similares.

[0072] Los excipientes mencionados anteriormente se dan como ejemplos solamente y no pretenden incluir todas las

elecciones posibles. Otras clases de excipientes adecuados incluyen agentes colorantes, agentes de granulación, conservantes, agentes antiespumantes, plastificantes y similares. Además, muchos excipientes pueden tener más de un
 5 rol o función, o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son solo descriptivas y no pretenden limitar el uso de un excipiente en particular.

Formas De Dosificación

[0073] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-
 10 hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, se incorporan en una forma de dosificación unitaria sólida. El término "forma de dosificación unitaria sólida" significa una
 15 forma de dosificación destinada a ser tragada como una sola unidad que se selecciona del grupo que consiste en un polvo, una tableta, una tableta de desintegración de mordedura, una tableta masticable, una tableta, una capleta, una cápsula, una cápsula de gel, un polvo efervescente, una tableta de
 20 desintegración rápida, una tableta disuasoria del abuso, una tableta de liberación modificada, una capleta de liberación modificada, una cápsula de liberación modificada y una suspensión acuosa producida a partir de un polvo. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria sólida es

una tableta. En algunas realizaciones, la forma de dosificación unitaria sólida es una tableta. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria sólidas se seleccionan del grupo que consiste en cápsulas blandas o

5 cápsulas duras de cualquier tamaño o forma. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria sólidas son cápsulas blandas de cualquier tamaño o forma. En algunas realizaciones, las formas de dosificación unitaria sólidas son cápsulas duras de cualquier tamaño o forma. Las cápsulas

10 adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cápsulas de gelatina elásticas blandas esféricas o elípticas; cápsulas duras de almidón, celulosa o gelatina, como Capill®, y similares. Los tamaños de cápsula apropiados incluyen los tamaños de cápsula 000, 00EL, 00, 0EL, 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

15 [0074] Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), así como los sistemas de administración de fármacos auto-microemulsificantes (SMEDDS) y los sistemas de administración de fármacos auto

20 nanoemulsificantes (SNEDDS) forman dispersiones finas de aceite en agua (emulsión, microemulsión y nanoemulsión, respectivamente), tras dilución con medios acuosos o en contacto con fluidos gastrointestinales. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden un sistema de

administración de fármacos autoemulsionantes. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento, comprenden un sistema de administración de fármacos auto-microemulsificante. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento, comprenden un sistema de administración de fármacos auto nanoemulsionante.

Métodos

[0075] En algunas realizaciones, el carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, y las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento, modulan la actividad de MAGL. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. La capacidad de las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento para modular o inhibir MAGL se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica o descritos en este documento. Otro aspecto de esta descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL en un paciente.

[0076] En el presente documento también se describen métodos para tratar o prevenir en un paciente que lo necesite un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico y

neuropatía. Los métodos descritos incluyen la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0077] En otra realización, un método para tratar el
5 dolor en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, a un paciente que lo necesite para tratar dicho dolor. En otra realización, un método para tratar el dolor neuropático en un paciente, que
10 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, a un paciente que lo necesite para tratar dicho dolor neuropático. En otra realización, un método para tratar el dolor inflamatorio en un paciente, que comprende
15 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, a un paciente que lo necesite para tratar dicho dolor inflamatorio. En otra realización, un método para tratar el síndrome de dolor regional complejo en un paciente que lo
20 necesita comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0078] En otra realización, un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente comprende administrar

al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento, en la que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en epilepsia. Trastorno de

5 convulsiones, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer y dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable. En otra realización, un método para tratar el trastorno de epilepsia / convulsiones en un paciente que comprende

10 administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una

15 cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la neuromielitis óptica (NMO) en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una

20 formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el síndrome de Tourette en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En otra realización, un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0079] En otra realización, un método para tratar el dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor causado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple, funcional. dolor en el pecho, artritis reumatoide, artrosis o dispepsia funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor agudo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En otra realización, un método para tratar el dolor inflamatorio en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor por cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización es un método para tratar el dolor causado por neuropatía periférica en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor central en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la fibromialgia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una

formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar crisis dolorosas vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al

5 paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la espasticidad o el dolor asociado con esclerosis múltiple en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una

10 cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor torácico funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz

15 de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la artritis reumatoide en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica

20 descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la osteoartritis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un

método para tratar la dispepsia funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

- 5** [0080] En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar el trastorno del tic motor persistente en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente
- 10** documento. En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar el trastorno del tic vocal persistente en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente
- 15** documento.

- [0081] En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una
- 20** cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una

cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0082] En otra realización, un método para reducir la presión ocular intraocular (PIO) en un paciente que lo
5 necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el glaucoma en un paciente que lo
10 necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0083] En otra realización, un método para tratar la dermatitis atópica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad
15 terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0084] En otra realización, un método para tratar la pruritis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz
20 de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0085] En otra realización, un método para tratar el síndrome de Down en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0086] En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para potenciar sinérgicamente la actividad de un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para reducir los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0087] En otra realización, un método para tratar la distonía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0088] En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o los síntomas relacionados con el ELA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar

al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0089] En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar la agitación en el autismo en
5 un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0090] En otra realización, un método para tratar la alteración del sueño o la disfunción de la vejiga asociada
10 con esclerosis múltiple en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0091] En algunas realizaciones, el presente documento
15 describe un método para tratar la enfermedad de Huntington en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0092] En algunas realizaciones, el presente documento
20 describe un método de la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0093] En algunas realizaciones, en el presente

documento se describe un método para mejorar el resultado funcional después de un accidente cerebrovascular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una
5 formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0094] En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar la lesión cerebral traumática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una
10 formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

[0095] En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar la neuralgia del trigémino en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una
15 formulación farmacéutica descrita en el presente documento.
En algunas realizaciones, el presente documento describe un método para tratar la neuralgia glosofaríngea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación
20 farmacéutica descrita en el presente documento.

[0096] Las formulaciones farmacéuticas descritas se administran a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis La

dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con la formulación farmacéutica particular seleccionada, sino también con la naturaleza de la condición que se está

5 tratando, la edad y condición del paciente, la medicación concurrente o las dietas especiales. siendo seguido por el paciente, y otros factores, con la dosis apropiada en última instancia, a discreción del médico asistente.

[0097] Aunque las realizaciones preferidas de la

10 presente invención se han mostrado y descrito en el presente documento, será obvio para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan solo a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la

15 invención. Debe entenderse que pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento para poner en práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras

20 dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se cubran de ese modo.

Ejemplos

[0098] Los siguientes ejemplos proporcionan métodos ilustrativos para elaborar el ejemplo de carboxilato

1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en este documento.

Ejemplo 1: Formulaci3n Farmac3utica

[0099] Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1; Tabletadas, 10 mg de sal HCl por tableta:

Componente	mg/unidad	%
Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1	10	3.33
Polivinil pirrolidona K30 (PVP K30)	72.1	24.03
PEG 400	12.9	4.3
Polisorbato 80 (Tween 80)	2	0.67
Di3xido de silicio	2	0.67
Dihidr3geno fosfato de potasio	1	0.33
Celulosa microcristalina 102	168.5	56.17
Crospovidona	30	10
Estearil fumarato de sodio	1.5	0.5
Total:	300	100.00

[0100] Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1; Tabletadas, 10 mg de base libre por tableta.

Componente	mg/unidad	%
Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1	10.72 ¹	1.4
Polivinil pirrolidona K30 (PVP K30)	76	10.1
PEG 400	8	1.07

Polisorbato 80 (Tween 80)	2	0.27
Dióxido de silicio	2	0.27
Dihidrógeno fosfato de potasio	2	0.27
Celulosa microcristalina 102	608.8	81.17
Crospovidona	37.5	5.0
Estearil fumarato de sodio	3.75	0.5
Total:	750.00	100.00

10.72 mg de hidrocloreto de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sustancia estequiométrica equivalente a 10.00 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 como base libre.

[0101] Se mezclaron carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, polivinilpirrolidona K30 (PVP K30), dihidrógeno fosfato de potasio, PEG 400 y polisorbato 80 (Tween 80), para obtener una mezcla uniforme. La mezcla se revolvió con dióxido de silicio para obtener una mezcla de flujo libre. La mezcla se extruyó utilizando una extrusora de doble tornillo. El extruido se molió luego. El producto extruido molido se mezcló con celulosa microcristalina 102, crospovidona o croscarmelosa sódica y estearil fumarato sódico para obtener una mezcla de tabletas uniforme. La mezcla de tabletas se comprimió en tabletas.

Ejemplo 2: Formulación Farmacéutica

[0102] Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1; Tabletas, 10 mg de sal

5 HCl por tableta:

Componente	mg/unidad	%
Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1	10	3.33
Acetato de vinil polivinilpirrolidona (PVP VA 64)	85	28.33
Polisorbato 80 (Tween 80)	2	0.67
Dióxido de silicio	2	0.67
Dihidrógeno fosfato de potasio	1	0.33
Celulosa microcristalina 102	168.5	56.17
Crospovidona	30	10
Estearil fumarato de sodio	1.5	0.5
Total:	300	100.00

[0103] Se mezclaron hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, polivinilpirrolidona

10 vinilo El acetato (PVPVA 64), dihidrógeno fosfato de potasio y polisorbato 80 (Tween 80), para obtener una mezcla uniforme. La mezcla se revolvió con dióxido de silicio para obtener una mezcla de flujo libre. La mezcla se extruyó utilizando una extrusora de doble tornillo. El extruido se

15 molió luego. El producto extruido molido se mezcló con celulosa microcristalina 102, crospovidona y estearil fumarato de sodio para obtener una mezcla de tabletas uniforme. La mezcla de tabletas se comprimió en tabletas.

Ejemplo 3: Formulación Farmacéutica

[0104] Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1; Cápsulas, 2, 10 y 50 mg

5 (cantidad de base libre por cápsula):

Ingrediente	Cápsula 2 mg		Cápsula 10 mg		Cápsula 50 mg	
	% (p/p)	mg	% (p/p)	mg	% (p/p)	mg
Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1	1.26	2.14 ₁	6.31	10.7 ₂	31.53	53.60 ₃
Celulosa Microcristalina	91.74	155.96	86.69	147.38	61.47	104.5
Croscarmelosa sódica	6.00	10.20	6.00	10.20	6.00	10.20
Estearato de magnesio	1.00	1.70	1.00	1.70	1.00	1.70
Relleno Total	100.0	170.0	100.0	170.0	100.0	170.0

¹2.14 mg de hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una sustancia

10 estequiométrica equivalente a 2.00 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 como base libre

²10.72 mg de hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

15 (trifluorometil)bencil)piperazina-1 es una sustancia estequiométrica equivalente a 10.00 mg de carboxilato

1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 como base libre

³53.60 mg de hidrocloreuro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- 5** (trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sustancia estequiométrica equivalente a 50.00 mg de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1 como base libre.

- [0105] El siguiente procedimiento se empleó para
- 10** preparar cápsulas de hidrocloreuro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil) piperazina-1:

1. Pesar un número suficiente de cápsulas para llenar el lote;

- 15** 2. Pesar el hidrocloreuro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio;

- 20** 3. Tamizar cada uno de los siguientes: hidrocloreuro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio;

4. Transferir los materiales tamizados, el hidrocloreuro

de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica), en una licuadora y mezclar el material durante 15 minutos;

- 5 5. Tamizar el estearato de magnesio y agregarlo a la licuadora en el Paso 4. Mezclar el material durante 2 minutos;

6. Rellenar con la mezcla, cada una de las cápsulas de naranja sueca de tamaño No. 2 y asegurarse de que las mismas estén cerradas bajo presión.

Ejemplo 4: Formulación Farmacéutica

- [0106] Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1; Tabletado, 2 mg de base libre por tableta:

Componente	mg/unidad	%
Hidrocloruro de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1	2.14 ¹	1.43
Polivinil pirrolidona K30 (PVP K30)	15.06	10.04
PEG 400	1.60	1.07
Polisorbato 80 (Tween 80)	0.40	0.27
Dióxido de silicio	0.40	0.27
Dihidrógeno fosfato de potasio	0.40	0.27
Celulosa microcristalina 102	121.70	81.13
Crospovidona	7.50	5.0
Estearil fumarato de sodio	0.75	0.50
Total:	150.00	100.00
Opadry AMB II Beige	6.00	4.00
Total:	156.00	104.00

^{12,14} mg de hidrocloreto de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazina-1, es una sustancia estequiométrica equivalente a 2.00 mg de carboxilato

5 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, como base libre.

[0107] Se mezcló el hidrocloreto de carboxilato 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1, la polivinilpirrolidona

10 (PVP K30), PEG 400, el dihidrógeno fosfato de potasio y el polisorbato 80 (Tween 80), para obtener una mezcla uniforme.

La mezcla se revolvió con dióxido de silicio para obtener una mezcla de flujo libre. La mezcla se extruyó utilizando una extrusora de doble tornillo. El extruido se molió luego. El

15 producto extruido molido se mezcló con celulosa microcristalina 102, croscarmelosa sódica y estearil fumarato sódico para obtener una mezcla de tabletas uniforme. La mezcla de tabletas se comprimió en tabletas. Las tabletas se recubrieron con un recubrimiento beige Opadry AMB II en una

20 bandeja de recubrimiento.