

COMPUESTOS DE ÁCIDO ASCÓRBICO Y QUINONA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

5

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/430,758, presentada el martes, 6 de diciembre de 2016, cuya descripción se incorpora mediante esta referencia en su totalidad.

10

CAMPO

[0002] En la presente se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de enfermedad de Chagas en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

15

ANTEDECENTES

20

[0003] La enfermedad de Chagas, también denominada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasítica tropical provocada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*, que afecta a millones de personas a nivel mundial. *Organización Mundial de la Salud. Chagas disease (American trypanosomiasis)*, WHO, Ginebra, **2015**. Es diseminada principalmente por insectos conocidos como Triatominae o vinchucas. *Id.* La enfermedad de Chagas es considerada una patología silenciosa, dado que los primeros síntomas pueden aparecer varios años después de la infección. Maguire, N. *Engl. J. Med.* **2006**, 355, 760–761. Los síntomas de la enfermedad de Chagas cambian con el transcurso de la infección. En la etapa temprana, los síntomas comúnmente no están presentes o son leves, y pueden incluir fiebre, ganglios linfáticos inflamados, dolores de cabeza o hinchazón local en el sitio de la mordida. Después de 8 a 12 semanas, los individuos ingresan en la fase crónica de la enfermedad y en el 60 a 70 % nunca produce síntomas adicionales. El otro 30 a 40 % de las personas desarrolla síntomas adicionales 10 a 30 años después de la infección inicial, que incluyen

25

30

agrandamiento de los ventrículos del corazón en el 20 a 30 %, lo que conlleva insuficiencia cardíaca. También se puede producir el agrandamiento del esófago o el agrandamiento del colon en el 10 % de las personas.

[0004] Actualmente, benznidazol y nifurtimox son los únicos fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas y ambos fueron desarrollados hace más de cuatro décadas. Coura *et ál.*, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2002**, 97, 3-24. También se sabe que benznidazol y nifurtimox presentan eficacia variable y toxicidad elevada. *Id.* Por ejemplo, benznidazol y nifurtimox provocan efectos secundarios temporales hasta en el 40 % de las personas, que incluyen trastornos en la piel, toxicidad cerebral e irritación del sistema digestivo. *Chagas disease (American trypanosomiasis) Hoja informativa N.º 340.* Por lo tanto, existe la necesidad de una terapia eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0005] En la presente se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de enfermedad de Chagas en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de: (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0006] También se proporciona un método para inhibir el crecimiento parasítico, que comprende poner en contacto al parásito con una cantidad terapéuticamente eficaz de: (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0007] Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran los efectos de la vitamina C (VC) y la vitamina K₃ (VK₃), solas o combinadas, en formas de epimastigote (Figura 1A), formas de tripomastigote (Figura 1B) y formas de amastigote intracelular (Figura 1C). Las líneas punteadas corresponden a un efecto aditivo.

Los puntos debajo de la línea punteada indican un efecto sinérgico. Los puntos encima de la línea punteada indican un efecto antagonista. Los puntos muestran los valores de mediana.

[0008] Las Figuras 2A, 2B y 2C muestran los efectos de VC y VK₃ en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) total en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi*, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas usando etiquetado con H₂DCFDA; y donde las formas de epimastigote (Figura 2A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 μM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 2B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 μM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 2C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 μM de VK₃, solas y combinadas. H₂O₂ se utilizó como control positivo. Se midieron las ROS totales como un aumento de la fluorescencia que es provocado por la conversión de tinte no fluorescente en DCF fluorescente. Los resultados se expresan como la fluorescencia media (en unidades arbitrarias [A.U.] ± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0009] Las Figuras 3A, 3B y 3C muestran los efectos de VC y VK₃ en la producción de óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés) en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi*, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas usando etiquetado con diacetato DAF-FM; y donde las formas de epimastigote (Figura 3A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 μM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 3B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 μM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 3C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 μM de VK₃, solas y combinadas. Se midió el NO como un aumento de la fluorescencia que es provocado por la conversión de DAF-FM para formar benzotriazol fluorescente. Los resultados se expresan como la fluorescencia media (en unidades arbitrarias [A.U.] ± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0010] Las Figuras 4A, 4B y 4C muestran los efectos de VC y VK₃ en la reducción de los niveles de tiol en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi*, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 3, 24 y 48 horas; y donde las formas de epimastigote (Figura 4A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 μM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 4B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 μM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 4C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 μM de VK₃, solas y combinadas. Se determinaron los niveles de reducción de tiol usando DTNB. Los resultados se expresan como el porcentaje medio (± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0011] Las Figuras 5A, 5B y 5C muestran los efectos de VC y VK₃ en la peroxidación lipídica en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi* según se mide usando etiquetado de DPPP, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas; y donde las formas de epimastigote (Figura 5A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 µM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 5B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 µM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 5C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 µM de VK₃, solas y combinadas. Los resultados se expresan como la fluorescencia media (en unidades arbitrarias [A.U.] ± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0012] Las Figuras 6A, 6B y 6C muestran los efectos de VC y VK₃ en la peroxidación lipídica en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi* al determinar la cantidad de TBARS en términos de niveles de MDA, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas; y donde las formas de epimastigote (Figura 6A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 µM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 6B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 µM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 6C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 µM de VK₃, solas y combinadas. Los resultados se expresan como el MDA medio nmol/mg de proteína (± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0013] La Figura 7 muestra los efectos de VC y VK₃ en el ciclo celular en formas de epimastigote de *Trypanosoma cruzi* que se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 µM de VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas, que se evaluó mediante citometría de flujo. Los resultados se expresan como el porcentaje medio de células en cada etapa del ciclo celular (± SE) de al menos tres experimentos independientes. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$).

[0014] Las Figuras 8A, 8B y 8C muestran los efectos de VC y VK₃ en vacuolas autofágicas en formas parasíticas de *Trypanosoma cruzi*, donde los parásitos se trataron con VC y VK₃, solas y combinadas, durante 24 horas usando etiquetado con MDC; y donde las formas de epimastigote (Figura 8A) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 µM de VK₃, solas y combinadas; las formas de tripomastigote (Figura 8B) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 µM de VK₃, solas y combinadas; y las formas de amastigote (Figura 8C) se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 µM de VK₃, solas y combinadas. El símbolo * indica las diferencias significativas en comparación con el grupo de control (células no tratadas; $p \leq 0.05$). El símbolo # indica las diferencias significativas en comparación con las vitaminas combinadas sin WTM ($p \leq 0.05$).

DESCRPCIÓN DETALLADA

[0015] Para facilitar la comprensión de la descripción establecida en la presente, se definen a
5 continuación una cantidad de términos y expresiones.

[0016] En general, la nomenclatura utilizada en la presente y los procedimientos de laboratorio
de química orgánica, química medicinal, bioquímica, biología, farmacología y otros descritos en la
presente son los conocidos y utilizados comúnmente en la técnica. A menos que se indique lo contrario,
10 todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen generalmente el mismo
significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente
descripción.

[0017] El término «sujeto» se refiere a un animal, inclusive, de modo no taxativo, un primate (por
ejemplo, un ser humano), ganado, una mascota doméstica, vaca, cerdo, oveja, cabra, caballo, perro,
gato, conejo, rata o ratón. Los términos «sujeto» y «paciente» se usan de manera intercambiable en la
15 presente para hacer referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, en una
modalidad, un ser humano.

[0018] Los términos «tratar», «tratado» y «tratamiento» se pretende que incluyan aliviar o
detener una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más de los síntomas asociados con la
enfermedad, trastorno o afección; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) de la enfermedad, trastorno o
20 afección en sí mismo.

[0019] Los términos «prevenir», «previene» y «prevención» pretenden incluir un método para
retrasar y/o impedir el inicio de un trastorno, enfermedad o afección, y/o uno o más de sus síntomas
concomitantes; impedir que un sujeto adquiera un trastorno, enfermedad o afección; o reducir el riesgo
de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

[0020] Los términos «aliviar» y «alivia» se refieren a hacer más fácil o reducir uno o más
síntomas (por ejemplo, dolor) de un trastorno, enfermedad o afección. Los términos también se pueden
referir a reducir los efectos adversos asociados con un ingrediente activo. A veces, los efectos
beneficiosos que obtiene un sujeto a partir de un agente profiláctico o terapéutico no producen la cura
del trastorno, enfermedad o afección.

[0021] La expresión «poner en contacto» o «contacto» se refiere a unir un agente terapéutico y
célula o tejido, de manera que se produzca un efecto fisiológico y/o químico como resultado de dicho
contacto. El contacto puede realizarse *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. En una modalidad, un agente
30 terapéutico entra en contacto con una célula en el cultivo celular (*in vitro*) para determinar el efecto del

agente terapéutico en la célula. En otra modalidad, poner en contacto un agente terapéutico con una célula o tejido incluye la administración de un agente terapéutico a un sujeto que tiene la célula o el tejido con el que entrará en contacto.

[0022] Las expresiones «cantidad terapéuticamente eficaz» y «cantidad eficaz» pretenden incluir la cantidad de un compuesto o una combinación de compuestos que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se está tratando. La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» o «cantidad eficaz» también hace referencia a la cantidad de un compuesto o una combinación de compuestos que es suficiente para producir la respuesta biológica o médica de una molécula biológica (por ejemplo, una proteína, enzima, ARN o ADN), célula, tejido, sistema, animal o ser humano, que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o profesional médico.

[0023] Las expresiones «portador farmacéuticamente aceptable», «excipiente farmacéuticamente aceptable», «portador fisiológicamente aceptable» o «excipiente fisiológicamente aceptable» hacen referencia a un material, composición o vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, solvente o material encapsulante farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, cada componente es «farmacéuticamente aceptable» en el sentido de que es compatible con los demás ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin una toxicidad, irrigación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivos u otros problemas o complicaciones, de forma congruente con una relación razonable entre riesgo y beneficio. Véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22a ed.; Allen et ál., Eds.; The Pharmaceutical Press, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7a ed.; Rowe et ál., Eds.; The Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3a ed.; Ash and Ash Eds.; Synapse Information Resources, Inc.: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2a ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: 2009.

[0024] Las expresiones «alrededor de» o «aproximadamente» implican un error aceptable para un valor particular determinado por un experto en la técnica, que depende parcialmente de cómo se mida o determine el valor. En determinadas modalidades, las expresiones «alrededor de» o «aproximadamente» significan dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, las expresiones «alrededor de» o «aproximadamente» se refieren a dentro de 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, o 0.05 % de un valor o intervalo dado.

[0025] Las expresiones «ingrediente activo» y «sustancia activa» se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a

un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección. Tal como se utilizan en la presente, «ingrediente activo» y «sustancia activa» pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente.

[0026] Las expresiones «fármaco», «agente terapéutico» y «agente quimioterapéutico» se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica de este, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección.

[0027] El término «alquilo» se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, donde el alquilo se puede sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se describe en la presente. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas modalidades, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal que tiene 1 a 20 (C_{1-20}), 1 a 15 (C_{1-15}), 1 a 10 (C_{1-10}) o 1 a 6 (C_{1-6}) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}) o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Tal como se utilizan en la presente, los grupos alquilo C_{1-6} lineal y C_{3-6} ramificado también se denominan «alquilo inferior». Ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *t*-butilo), pentilo (incluidas todas las formas isoméricas) y hexilo (incluidas todas las formas isoméricas).

[0028] El término «alquenilo» se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, en otra modalidad, uno o más, enlaces dobles carbono-carbono. El alquenilo puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q que se describen en la presente. El término «alquenilo» abarca radicales con una configuración «*cis*» o «*trans*» o una mezcla de estos, o alternatively, una configuración «*Z*» o «*E*» o una mezcla de estos, como lo reconocen los expertos en la técnica. Por ejemplo, alquenilo C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En determinadas modalidades, el alquenilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 10 (C_{2-10}) o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C_{3-20}), 3 a 15 (C_{3-15}), 3 a 10 (C_{3-10}) o 3 a 6 (C_{3-6}) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo y 4-metilbutenilo.

[0029] El término «alquinilo» se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una modalidad, uno a cinco, en otra modalidad, uno o más,

enlaces triples carbono-carbono. El alquinilo puede encontrarse opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes Q que se describen en la presente. Por ejemplo, alquinilo C_{2-6} se refiere a un radical hidrocarburo monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente insaturado ramificado de 4 a 6 átomos de carbono. En determinadas modalidades, el alquinilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C_{2-20}), 2 a 15 (C_{2-15}), 2 a 10 (C_{2-10}) o 2 a 6 (C_{2-6}) átomos de carbono, o radical hidrocarburo monovalente ramificado de 4 a 20 (C_{4-20}), 4 a 15 (C_{4-15}), 4 a 10 (C_{4-10}) o 4 a 6 (C_{4-6}) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo ($-C\equiv CH$), propinilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-propinilo ($-C\equiv CCH_3$) y propargilo ($-CH_2C\equiv CH$)), butinilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-butin-1-ilo y 2-butin-1-ilo), pentinilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-pentin-1-ilo y 1-metil-2-butin-1-ilo) y hexinilo (incluidas todas las formas isoméricas, por ejemplo, 1-hexin-1-ilo).

[0030] El término «cicloalquilo» se refiere a un radical hidrocarburo monovalente puenteado o no puenteado insaturado no aromático o saturado cíclico, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el cicloalquilo es un radical hidrocarburo monovalente puenteado o no puenteado saturado cíclico. En determinadas modalidades, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C_{3-20}), de 3 a 15 (C_{3-15}), de 3 a 10 (C_{3-10}) o de 3 a 7 (C_{3-7}) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, decalinilo y adamantilo.

[0031] El término «arilo» se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o grupo aromático hidrocarburo monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarburo aromático. En determinadas modalidades, el arilo tiene de 6 a 20 (C_{6-20}), de 6 a 15 (C_{6-15}), de 6 a 10 (C_{6-10}) átomos del anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. En determinadas modalidades, el término «arilo» también hace referencia a un anillo de carbono bicíclico o tricíclico de los anillos es aromático y los otros pueden estar saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En determinadas modalidades, el arilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se describe en la presente.

[0032] El término «aralquilo» o «arilquilo» se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con uno o más grupos arilo. En determinadas modalidades, el aralquilo tiene de 7 a 30 (C_{7-30}), de 7 a 20 (C_{7-20}) o de 7 a 16 (C_{7-16}) átomos de carbono. Ejemplos de grupos aralquilo incluyen, de modo no taxativo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo. En determinadas modalidades, el aralquilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se describe en la presente.

[0033] El término «heteroarilo» se refiere a un grupo aromático monocíclico monovalente o grupo aromático policíclico monovalente que contiene al menos un anillo aromático, donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de O, S, N y P en el anillo. Un grupo heteroarilo está unido al resto de una molécula a través de su anillo aromático. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, uno o dos átomos de N y/o uno o dos átomos de P, siempre que la cantidad total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En determinadas modalidades, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15 o de 5 a 10 átomos del anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclico incluyen, de modo no taxativo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo y triazolilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, de modo no taxativo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indozinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo y tienopiridilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, de modo no taxativo, acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. En determinadas modalidades, el heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se describe en la presente.

[0034] El término «heterociclilo» o «heterocíclico» se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico monovalente o a un sistema de anillo policíclico monovalente que contiene al menos un anillo no aromático, donde uno o más de los átomos del anillo no aromático son heteroátomos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de O, S, N y P; y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7 o de 5 a 6 átomos del anillo. Un grupo heterociclilo está unido al resto de una molécula a través de su anillo no aromático. En determinadas modalidades, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede ser espiro, fusionado o puenteado, y en el cual los átomos de nitrógeno o azufre pueden opcionalmente oxidarse, los átomos de nitrógeno parcial o totalmente ser opcionalmente cuaternizados y algunos anillos pueden ser parcial o totalmente saturados. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, de modo no taxativo, azepinilo, benzodioxanilo,

benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotipiranilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromonilo, cinnolinilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanilo, 1,4-ditianilo, furanonilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo y 1,3,5-tritianilo. En determinadas modalidades, el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se describe en la presente.

[0035] El término «halógeno», «haluro» o «halo» se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

[0036] La expresión «opcionalmente sustituido» pretende referirse a un grupo o sustituyente, tal como un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo, puede sustituirse con uno o más sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de, por ejemplo, alquilo (a) C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo y heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye además opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a ; y (b) oxo (=O), halo, ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ y $-S(O)_2NR^bR^c$, donde cada R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a ; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo N al que se unen forman heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una modalidad, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^a . Tal como se usa en la presente, todos los grupos que pueden sustituirse están «sustituidos opcionalmente», a menos que se especifique lo contrario.

[0037] En una modalidad, cada Q^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) oxo, ciano, halo y nitro; y (b) alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,

cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo y heterociclilo; y (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g, y -S(O)₂NR^fR^g; donde cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, aralquilo C₇₋₁₅, heteroarilo o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo N al que están unidos forman heteroarilo o heterociclilo.

[0038] En determinadas modalidades, «ópticamente activo» y «enantioméricamente activo» se refieren a un conjunto de moléculas, que tienen un exceso enantiomérico de no menos de alrededor de 50 %, no menos de alrededor de 70 %, no menos de alrededor de 80 %, no menos de alrededor de 90 %, no menos de alrededor de 91 %, no menos de alrededor de 92 %, no menos de alrededor de 93 %, no menos de alrededor de 94 %, no menos de alrededor de 95 %, no menos de alrededor de 96 %, no menos de alrededor de 97 %, no menos de alrededor de 98 %, no menos de alrededor de 99 %, no menos de alrededor de 99.5 %, o no menos de alrededor de 99.8 %. En determinadas modalidades, el compuesto comprende alrededor de 95 % o más de un enantiómero y alrededor de 5 % o menos del otro enantiómero en función del peso total del racemato en cuestión.

[0039] Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos *R* y *S*, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). (+) y (-) se usan para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la cual un plano de luz polarizada gira mediante el compuesto ópticamente activo. El prefijo (-) indica que el compuesto es levógiro, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido antihorario. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrógiro, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la derecha o en sentido horario. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, *R* y *S*.

[0040] El término «solvato» se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un compuesto que se proporciona en la presente, y una o más moléculas de un solvente, que están presentes en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Los solventes adecuados incluyen, de modo no taxativo, agua, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol y ácido acético. En determinadas modalidades, el solvente es farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el complejo o agregado se encuentra en forma cristalina. En otra modalidad, el complejo o agregado se encuentra en forma no cristalina. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato. Ejemplos de hidratos incluyen, de modo no taxativo, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato,

tetrahidrato y pentahidrato.

[0041] La expresión «sin cromo» se refiere a un químico (por ejemplo, un compuesto o composición) que contiene no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En una modalidad, la expresión «sin cromo» se refiere a un
 5 químico que contiene no más de 10 ppm de cromo. En otra modalidad, la expresión «sin cromo» se refiere a un químico que contiene no más de 5 ppm de cromo. En aun otra modalidad, la expresión «sin cromo» se refiere a un químico que contiene no más de 2 ppm de cromo. En aun otra modalidad, la expresión «sin cromo» se refiere a un químico que contiene no más de 1 ppm de cromo. El contenido de cromo se puede determinar usando una
 10 técnica convencional conocida por un experto en la técnica, por ejemplo, técnica de plasma de acoplamiento inductivo (ICP, por sus siglas en inglés).

Compuestos de ácido ascórbico

[0042] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es ácido L-ascórbico o una sal
 15 farmacéuticamente aceptable de este; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. El ácido L-ascórbico también se conoce como vitamina C, ácido L-xiloascórbico, 3-oxo-L-gulofuranolactona (forma enol), ácido L-3-cetotreohehexurónico lactona, vitamina antiescorbútica, ácido cevitámico, adenex, allercorb, ascorin, ascorreal, ascorvit, cantan, cantaxin, catavin C, cebicure, cebion, cecon, cegiolan, celaskon, celin, cenetone, cereon, cergona, cescorbat, cetamid, cetabe, cetemican, cevalin, cevatine,
 20 cevex, cevimin, ce-vi-sol, cevitan, cevitet, cewin, ciamin, cipca, concemin, C-vin, daviamon C, duoscorb, hybrin, laroscorbin, lemascorb, planavit C, proscorbin, redoxon, ribena, scorbacid, scorbu-C, testascorbic, vicelat, vitacee, vitacimin, vitacin, vitascorbol y xitix.

[0043] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es ácido L-ascórbico. En otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es una sal farmacéuticamente aceptable de ácido L-
 25 ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

[0044] Las bases adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable de ácido L-ascórbico incluyen, de modo no taxativo, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc e hidróxido de sodio; y bases inorgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen, de modo
 30 no taxativo, L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina,

quinuclidina, quinolina, isoquinolina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol y trometamina.

[0045] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido L-ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En
 5 otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de potasio, calcio o magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de sodio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de sodio, que también se conoce como
 10 vitamina C sódica, ascorbin, sodascorbato, natrascorb, cenolate, ascorbicin o cebitate. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de potasio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de calcio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de calcio. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de
 15 este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es L-ascorbato de magnesio.

[0046] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico es ácido D-ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

[0047] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es ácido D-ascórbico. En otra
 20 modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es una sal farmacéuticamente aceptable de ácido D-ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

[0048] Las bases adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable de ácido D-ascórbico incluyen, de modo no taxativo, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc e hidróxido de sodio; y bases inorgánicas, tales como
 25 aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen, de modo no taxativo, L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina,
 30 quinuclidina, quinolina, isoquinolina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol y trometamina.

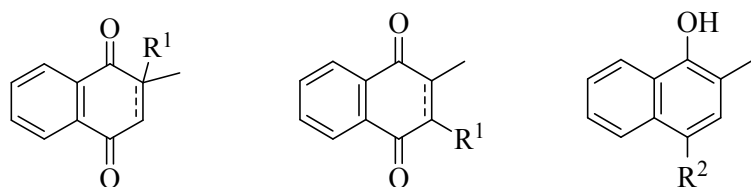
[0049] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido D-ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En

otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de potasio, calcio o magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de sodio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de sodio, que también se conoce como vitamina C sódica, ascorbin, sodascorbato, natrascorb, cenolate, ascorbicin o cebitate. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de potasio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de calcio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de calcio. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico es D-ascorbato de magnesio.

[0050] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico está libre de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico sin cromo contiene no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico sin cromo contiene no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico sin cromo contiene no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico sin cromo contiene no más de 2 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico sin cromo contiene no más de 1 ppm de cromo.

Compuestos de quinona

[0051] En una modalidad, el compuesto de quinona es vitamina K. En determinadas modalidades, la vitamina K es un 2-metil-1,4-naftoquinona de Fórmula I, II o III:



o un enantiómero, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros de estos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de estos; donde R¹ es alquilo C₁₋₂₀, alquenilo C₂₋₂₀, alquinilo C₂₋₂₀ o -SO₃H; y R² es hidroxilo o amino.

[0052] En determinadas modalidades, la vitamina K es la vitamina K₁, vitamina K₂, vitamina K₃, vitamina K₄, vitamina K₅, o una mezcla de dos o más de estas.

[0053] En una modalidad, la vitamina K es la vitamina K₁, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta. La vitamina K₁ también se conoce como filoquinona, [*R*-[*R**,*R**(*E*)]-2-metil-3-(3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecenil)-1,4-naftalendiona, 2-metil-3-fitol-1,4-naftoquinona, 3-fitolmenadiona, fitomenadiona, fitonadiona, aqua-merfiton, konakion, mefiton, mono-day, veda-K₁ y veta-K₁.

[0054] En otra modalidad, la vitamina K es la vitamina K₂, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta. La vitamina K₂ también se conoce como menaquinonas y 2-metil-3-*completamente trans*-poliprenil-1,4-naftoquinonas. Algunos ejemplos no taxativos de vitamina K₂ incluyen menaquinona 4, que también se conoce como vitamina K₂₍₂₀₎; menaquinona 6, que también se conoce como vitamina K₂₍₃₀₎; y menaquinona 7, que también se conoce como vitamina K₂₍₃₅₎.

[0055] En aun otra modalidad, la vitamina K es la vitamina K₃, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta. La vitamina K₃ también se conoce como menadiona, 2-metil-1,4-naftalendiona, 2-metil-1,4-naftoquinona, menaftona, vitamina K₂₍₀₎, kanone, kappaxin, kayklot, kayquinona, klottone, kolklot, tiloquinona, ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalensulfónico y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio. En determinadas modalidades, la vitamina K es menadiona (es decir, 2-metil-1,4-naftalendiona).

[0056] En una modalidad, la vitamina K es el ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfónico, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En otra modalidad, la vitamina K es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato (también conocido como bisulfito de menadiona), o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. Las bases adecuadas para formar una sal farmacéuticamente aceptable incluyen, de modo no taxativo, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc e hidróxido de sodio; y bases inorgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen, de modo no taxativo, L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol y trometamina.

[0057] En una modalidad, la vitamina K₃ es una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfónico, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-

- naftalenosulfonato de sodio, potasio, calcio o magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de potasio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sodio anhídrido. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio hidrato. En aun otra modalidad, la vitamina K₃ es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio trihidrato.
- [0058] En determinadas modalidades, la vitamina K es la vitamina K₄, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta. La vitamina K₄ también se conoce como menadiol, 2-metil-1,4-naftalendiol, 2-metil-1,4-naftohidroquinona, 2-metil-1,4-naftoquinol y dihidrovitamina K₃. En determinadas modalidades, la vitamina K es difosfato de menadiol sódico.
- [0059] En determinadas modalidades, la vitamina K comprende la vitamina K₃ y la vitamina K₄, o sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de estas.
- [0060] En determinadas modalidades, la vitamina K es la vitamina K₅, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de esta. La vitamina K₅ también se conoce como 4-amino-2-metil-1-naftalenol, 4-amino-2-metil-1-naftol, 1-hidrox-2-metil-4-aminonaftaleno, 2-metil-4-amino-1-hidroxinaftaleno, 2-metil-4-amino-1-naftol, 3-metil-4-hidrox-1-naftilamina y synkamina.
- [0061] En determinadas modalidades, la vitamina K está libre de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K sin cromo contiene no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K sin cromo contiene no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K sin cromo contiene no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K sin cromo contiene no más de 2 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K sin cromo contiene no más de 1 ppm de cromo.
- [0062] En determinadas modalidades, la vitamina K es vitamina K₃ sin cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo contiene no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo contiene no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo contiene no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo contiene

no más de 2 ppm de cromo. En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo contiene no más de 1 ppm de cromo.

[0063] En determinadas modalidades, la vitamina K es 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo. En determinadas modalidades, la 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo contiene no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, el 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo contiene no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo contiene no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo contiene no más de 2 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio sin cromo contiene no más de 1 ppm de cromo.

[0064] En determinadas modalidades, la vitamina K₃ sin cromo se realiza mediante una tecnología electroquímica con mediación de cerio (CETECH™) como se describe en la patente estadounidense n.º 6,468,414, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. De manera alternativa, la vitamina K₃ sin cromo está disponible de fuentes comerciales, tales como PRO-K™ (Lonza Group Ltd, Suiza).

[0065] En una modalidad, el compuesto de quinona es uno que puede aumentar la producción de una especie reactiva de oxígeno (por ejemplo, en una modalidad, anión superóxido, en otra modalidad, peróxido de hidrógeno) en una célula.

[0066] En otra modalidad, el compuesto de quinona es uno que puede inducir la *autoschizis*. Taper *et ál.*, *J. Histochem. Cytochem.* **2001**, 49, 109-119; Jamison *et ál.*, *Biochem. Pharm.* **2002**, 63, 1773-1783; cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[0067] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es una naftalendiona, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es una naftalen-1,2-diona, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es una naftalen-1,4-diona, que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes Q, tal como se definen en la presente. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es una naftalen-1,4-diona, sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de amino, halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, –OR^a, –SR^a y –COR^a, donde R^a es (i) hidrógeno; o (ii) alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₅ o heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes Q. En determinadas modalidades, el compuesto

de quinona es una naftalen-1,4-diona, sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de amino, bromo, cloro, ciano, nitro, metilo, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-COR^a$, donde R^a es hidrógeno, metilo, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, *terc*-butilfenilo, metoxifenilo, trimetoxifenilo o (metoxi-2-oxo-2*H*-cromenil)metilo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es una naftalen-1,4-diona, sustituida con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de amino, bromo, cloro, ciano, nitro, metilo, $-OR^a$, $-SR^a$ y $-COR^a$, donde R^a es hidrógeno, metilo, fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-metoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo o (7-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-4-il)metilo. Los compuestos de quinona adicionales incluyen, de modo no taxativo, los descritos en la publicación de solicitud de patente estadounidense N.º 2013/0219528; y Benites *et ál.* *Invest. New Drugs* **2011**, 29, 760-767; cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[0068] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es 2-bromo-1,4-naftoquinona, 2-metoxi-1,4-naftoquinona o 2-metil-1,4-naftoquinona; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de estos. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es 2-(((7-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-4-il)metil)tio)naftalen-1,4-diona, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de este. Los compuestos de quinona adicionales incluyen, de modo no taxativo, los descritos en Bana *et ál.*, *Mol. Carcinog.* **2013**, DOI: 10.1002/mc.22094, cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad; o sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos.

[0069] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es 2-amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona o 2-amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de estos. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona o 2,3-dimetoxi-1,4-naftoquinona; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de quinona adicionales incluyen, de modo no taxativo, los que se describen en Graciani y Ximenes, *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2012**, 45, 701-710, cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad; o sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos.

[0070] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es 2-dibenzoilamino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-dibenzoilamino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-dibenzoilamino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(2-clorobenzoil)amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-bis-(2-clorobenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(2-clorobenzoil)amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(3-clorobenzoil)amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-bis-(3-clorobenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(3-clorobenzoil)amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-clorobenzoil)amino-3-cloro-1,4-

naftoquinona, 2-bis-(4-clorobenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-clorobenzoil)amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-fluorobenzoil)amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-fluorobenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-fluorobenzoil)amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-*terc*-butilbenzoil)amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-*terc*-butilbenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-*terc*-butilbenzoil)amino-3-metoxi-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-metoxibenzoil)amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-bis-(4-metoxibenzoil)amino-3-bromo-1,4-naftoquinona, 2-bis-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-*N*-(4-clorobenzoil))-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-(*N*-benzoil-*N*-(4-clorobenzoil))-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona, 2-*N*-acetilamino-3-cloro-1,4-naftoquinona o 2-(*N*-acetil-*N*-(4-clorobenzoil))-amino-3-cloro-1,4-naftoquinona; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptables de estos. Los compuestos de quinona adicionales incluyen, de modo no taxativo, los que se describen en Brandy *et ál.*, *Molecules* **2013**, *18*, 1973-1984, cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad; o sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos.

[0071] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es plumbagin, también conocido como 5-hidroxi-2-metil-naftalen-1,4-diona. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es plumbazeilanona. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es lawsona, también conocido como 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es juglona, también conocido como 5-hidroxi-1,4-naftalendiona. Los compuestos de quinona adicionales incluyen, de modo no taxativo, los que se describen en Padhye *et ál.*, *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 1131-1158, cuya descripción se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad; o sales, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos.

[0072] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es mitomicina C, también conocido como [6-amino-8a-metoxi-5-metil-4,7-dioxo-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-octahidroazireno[2',3':3,4]-pirrolo[1,2-a]indol-8-il]metil carbamato. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es daunorrubicina, también conocido como (8*S*,10*S*)-8-acetyl-10-[(2*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-amino-5-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-9,10-dihidro-7*H*-tetraceno-5,12-diona. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es doxorrubicina, también conocido como (7*S*,9*S*)-7-[(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-amino-5-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-6,9,11-trihidroxi-9-(2-hidroxiacetil)-4-metoxi-8,10-dihidro-7*H*-tetraceno-5,12-diona. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona es mitoxantrona, también conocido como 1,4-dihidroxi-5,8-bis[2-(2-hidroxi-etilamino)etilamino]-antraceno-9,10-diona.

[0073] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona está libre de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona sin cromo contiene no más de 100 ppm, 50 ppm,

20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona sin cromo contiene no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona sin cromo contiene no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona sin cromo contiene no más de 2 ppm de cromo.

5 En determinadas modalidades, el compuesto de quinona sin cromo contiene no más de 1 ppm de cromo.

[0074] El compuesto de quinona también se puede proporcionar como un profármaco, que es un derivado funcional del compuesto de quinona y se puede convertir fácilmente en el compuesto de quinona original *in vivo*. A menudo, los profármacos son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Por ejemplo, pueden presentar biodisponibilidad mediante administración oral mientras que el compuesto original no. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas con respecto al compuesto original. Un profármaco puede convertirse en un fármaco original mediante diversos mecanismos, inclusive procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, 4, 221-294; Morozowich *et ál.* en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and
10 Analogs," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; "Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et ál.*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Pauletti *et ál.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen *et ál.*, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Gagnault *et ál.*, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asgharnejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon *et ál.*,
20 Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et ál.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Fleisher *et ál.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Fleisher *et ál.*, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Farquhar *et ál.*, *J. Pharm. Sci.* **1983**,
25 72, 324-325; Freeman *et ál.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Gangwar *et ál.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Stella *et ál.*, *Drugs* **1985**, 29, 455-73; Tan *et ál.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**,
30 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; y Waller *et ál.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, 28, 497-507.

Composiciones farmacéuticas

[0075] En una modalidad, una composición farmacéutica comprende (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0076] En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende además un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de dos o más de estos.

[0077] En determinadas modalidades, el ácido ascórbico utilizado en cada una de las composiciones farmacéuticas se encuentra independientemente libre de cromo. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona utilizado en cada una de las composiciones farmacéuticas se encuentra independientemente libre de cromo.

[0078] En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas está independientemente libre de cromo. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas contiene independientemente no más de 100 ppm, 50 ppm, 20 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0.1 ppm, 10 ppb o 1 ppb de cromo. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas contiene independientemente no más de 10 ppm de cromo. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas contiene independientemente no más de 5 ppm de cromo. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas contiene independientemente no más de 2 ppm de cromo. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas contiene independientemente no más de 1 ppm de cromo.

[0079] En una modalidad, la relación en peso del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas oscila independientemente entre alrededor de 4 y alrededor de 500, entre alrededor de 10 y alrededor de 500, entre alrededor de 50 y alrededor de 500, entre alrededor de 25 y alrededor de 250, entre alrededor de 50 y alrededor de 200, entre alrededor de 50 y alrededor de 150 o entre alrededor de 80 y alrededor de 120. En otra modalidad, la relación en peso del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente de alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 30, alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70, alrededor de 80, alrededor de 90, alrededor de 100, alrededor de 110, alrededor de 120, alrededor de 130, alrededor de 140, alrededor de 150, alrededor de 160, alrededor de 170, alrededor de 180, alrededor de 190, alrededor de 200, alrededor de 210, alrededor de 220, alrededor de 230, alrededor de 240 o alrededor de 250. En aun otra modalidad, la relación en peso del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es

independientemente de alrededor de 100. En aun otra modalidad, la relación en peso del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente de alrededor de 200.

[0080] En una modalidad, la relación molar del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas oscila independientemente entre alrededor de 10 y alrededor de 500, entre alrededor de 25 y alrededor de 250, entre alrededor de 50 y alrededor de 200, entre alrededor de 50 y alrededor de 150 o entre alrededor de 80 y alrededor de 120. En otra modalidad, la relación molar del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente de alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 30, alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70, alrededor de 80, alrededor de 90, alrededor de 100, alrededor de 110, alrededor de 120, alrededor de 130, alrededor de 140, alrededor de 150, alrededor de 160, alrededor de 170, alrededor de 180, alrededor de 190, alrededor de 200, alrededor de 210, alrededor de 220, alrededor de 230, alrededor de 240 o alrededor de 250. En aun otra modalidad, la relación molar del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente de alrededor de 100. En aun otra modalidad, la relación molar del ácido ascórbico al compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente de alrededor de 200.

[0081] En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en varias formas de dosificación para administración oral, parenteral y tópica. En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente como formas de dosificación de liberación modificada, que incluyen, de modo no taxativo, formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada; y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone *et ál.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Sciences, CRC Press LLC: 2008; tomo 183).

[0082] En una modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en una forma de dosificación para administración oral. En otra modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en una forma de dosificación para administración parenteral. En aun otra modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en una forma de dosificación para administración intravenosa. En aun otra modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en una

forma de dosificación para administración tópica. En aun otra modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente en una forma de dosificación para inyección local.

[0083] En una modalidad, cada una de las composiciones farmacéuticas se formula independientemente como una cápsula. En una modalidad, la cápsula comprende (i) de alrededor de 10 mg a alrededor de 1 000 mg, de alrededor de 25 mg a alrededor de 900 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 800 mg, de alrededor de 100 mg a alrededor de 700 mg, de alrededor de 200 mg a alrededor de 600 mg, de alrededor de 300 mg a alrededor de 600 mg, o de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg de ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de estos; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de estos; y (ii) de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 10 mg, de alrededor de 1 mg a alrededor de 9 mg, de alrededor de 2 mg a alrededor de 8 mg, de alrededor de 3 mg a alrededor de 7 mg o de alrededor de 4 mg a alrededor de 6 mg de un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de estos, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de estos.

[0084] En otra modalidad, la cápsula comprende (i) de alrededor de 400 mg a alrededor de 600 mg de ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) de alrededor de 4 mg a alrededor de 6 mg de un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0085] En aun otra modalidad, la cápsula comprende (i) alrededor de 200 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 600 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 800 mg o alrededor de 900 mg de ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) alrededor de 1 mg, alrededor de 2 mg, alrededor de 3 mg, alrededor de 4 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 6 mg, alrededor de 7 mg, alrededor de 8 mg, alrededor de 9 mg o alrededor de 10 mg de un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0086] En aun otra modalidad, la cápsula comprende (i) alrededor de 500 mg de ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) alrededor de 5 mg de un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de

este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0087] En determinadas modalidades, la cápsula consiste esencialmente en (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0088] En determinadas modalidades, la cápsula contiene (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[0089] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente ácido L-ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente una sal de metal alcalino o alcalinotérreo de ácido L-ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; o una mezcla de estos. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio de ácido L-ascórbico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; o una mezcla de estos. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente L-ascorbato de sodio. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente L-ascorbato de calcio. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente L-ascorbato de magnesio. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente una mezcla de dos o tres de L-ascorbato de sodio, L-ascorbato de calcio y L-ascorbato de magnesio.

[0090] En una modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente vitamina K, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de estos, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de estos. En otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente vitamina K₃, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 2-metil-1,4-naftalendiona, o un solvato o hidrato

farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 2-metil-1,4-naftalendiona. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfónico, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente una sal de metal alcalino o alcalinotérreo del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfónico; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; o una mezcla de estos. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio, potasio, calcio o magnesio; o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; o una mezcla de estos. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de potasio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de magnesio, o un solvato o hidrato farmacéuticamente aceptables de este. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhidro sodio anhidro. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio hidrato. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona en cada una de las composiciones farmacéuticas es independientemente 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio trihidrato.

[0091] En una modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este. En otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de calcio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de magnesio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio, y alrededor de 5

mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico anhídrido. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico trihidrato. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de calcio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico anhídrido. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de calcio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico trihidrato. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de magnesio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico anhídrido. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de magnesio, y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de anhídrido sódico trihidrato. En otra modalidad, la cápsula comprende además un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de dos o más de estos.

[0092] En una modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio, y alrededor de 5 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 1,000 mg de L-ascorbato de sodio, y alrededor de 10 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 925 mg de L-ascorbato de sodio y alrededor de 9 mg (por ejemplo, 9.25 mg) de 2-metil-1,4-naftalendiona.

[0093] En una modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de calcio, y alrededor de 5 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 1 000 mg de L-ascorbato de calcio, y alrededor de 10 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 925 mg de L-ascorbato de calcio y alrededor de 9 mg (por ejemplo, 9.25 mg) de 2-metil-1,4-naftalendiona.

[0094] En una modalidad, la cápsula contiene alrededor de 500 mg de L-ascorbato de magnesio, y alrededor de 5 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 1 000 mg de L-ascorbato de magnesio, y alrededor de 10 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En aun otra modalidad, la cápsula contiene alrededor de 925 mg de L-ascorbato de magnesio y alrededor de 9 mg (por ejemplo, 9.25 mg) de 2-metil-1,4-naftalendiona.

[0095] En una modalidad, la cápsula consiste esencialmente en ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y vitamina K, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en ácido

ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y vitamina K₃, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

[0096] En una modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de sodio y 2-metil-1,4-naftalendiona. En otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de calcio y 2-metil-1,4-naftalendiona. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de magnesio y 2-metil-1,4-naftalendiona.

[0097] En una modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de sodio, y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este. En otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de calcio, y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de magnesio, y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio o un hidrato de este.

[0098] En una modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de sodio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio anhidro. En otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de sodio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio trihidrato. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de calcio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio anhidro. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de calcio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio trihidrato. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de magnesio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio anhidro. En aun otra modalidad, la cápsula consiste esencialmente en L-ascorbato de magnesio y 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio trihidrato.

[0099] Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como lo saben los expertos en la técnica. Algunos ejemplos de composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de ácido ascórbico y un compuesto de quinona se describen en las patentes estadounidenses N.º 7,091,241 y 8,507,555; y en las publicaciones de solicitudes de patentes estadounidenses N.º US 2012/184609, US 2013/178522 y US 2014/0200270; cada una de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

[00100] En determinadas modalidades, cada una de las composiciones farmacéuticas se proporciona independientemente en una forma de dosificación unitaria o forma de dosificación múltiple. una forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente separada adecuada para administración a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano y animal, y

envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o más ingredientes activos para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente asociado con uno o más vehículos, portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticos. Ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, jeringa, y un comprimido y cápsula envasado individualmente. Una forma de dosificación unitaria se puede administrar en fracciones o múltiples de estas. Una forma de dosificación múltiple es múltiples formas de dosificación unitaria idénticas empaquetadas en un único recipiente que se administra en forma de dosificación unitaria separada. Ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, botella de comprimidos o cápsulas, o botella de pintas o galones.

- 5 [00101] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una sola vez, o múltiples veces en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración exactas del tratamiento pueden variar con la edad, el peso y la afección del paciente que se trata, y se pueden determinar empíricamente mediante el uso de protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba o de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que, para cualquier individuo particular, se deberían ajustar los regímenes de dosificación específicos en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

A. Administración oral

- 20 [00102] Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para administración oral. Tal como se utiliza en la presente, la administración oral incluye la administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosificación oral incluyen, de modo no taxativo, comprimidos, fastmelts, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, tabletas, caramelos, pastillas, obleas, gránulos, gomas masticables medicinales, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, spray oral, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, formulaciones dispersables, elíxires y jarabes. Además de uno o más ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, de modo no taxativo, aglutinantes, rellenos, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración del tinte, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión y dispersión, conservantes, solventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

[00103] Los aglutinantes o granuladores otorgan cohesión a un comprimido para garantizar que

el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, de modo no taxativo, almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tal como sacarosa, glucosa, dextrosa, molassas y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tal como acacia, ácido algínico, alginato, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de lárice, tragacanto en polvo y goma guar, tal como celulosa de etilo, acetato de celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropil metil celulosa (HPMC), celulosas microcristalinas, tal como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 y AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); pectina; y mezclas de dos o más de estos. Los rellenos adecuados incluyen, de modo no taxativo, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de dos o más de estos. La cantidad de un aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. El aglutinante o relleno puede estar presente de alrededor de 50 % a alrededor de 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas.

[00104] Los diluyentes adecuados incluyen, de modo no taxativo, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Determinados diluyentes, tal como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando está presente en una cantidad suficiente, puede otorgar propiedades a algunos comprimidos que permiten su desintegración en la boca al masticarlos. Dichos comprimidos se pueden utilizar como comprimidos masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica.

[00105] Los desintegrantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, agar, bentonita, celulosas, tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa, productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico ácido algínico, gomas, tal como goma guar y Veegum HV, pulpa de cítricos, celulosas reticuladas, tal como croscarmelosa, polímeros reticulados, tal como crosprovidona, almidones reticulados, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón sódico, polacrilina potasio, almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado, arcillas, alginas, pectina y mezclas de dos o más de estos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas varía en función del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 0.5 % a alrededor de 15 %, o de alrededor de 1 % a alrededor de 5 % en peso

de un desintegrante.

[00106] Los lubricantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, glicoles, tal como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG), ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado, que incluye aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, almidón, lycopodio, sílice o geles de sílice, tal como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); y mezclas de dos o más de estos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 0.1 % a alrededor de 5 % en peso de un lubricante.

[00107] Los deslizantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) y talco sin asbestos. Los agentes colorantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, cualquiera de los tintes FD&C solubles en agua, certificados y aprobados, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de dos o más de estos. Una laca de color es la combinación mediante adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, que genera una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, sabores naturales extraídos de plantas, tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como menta y salicilato de metilo. Los agentes endulzantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y endulzantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilen sorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilen sorbitano 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, glicerina, metilo y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno. Los solventes adecuados incluyen, de modo no taxativo, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, ácido cítrico y tartárico. Las fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, de modo no taxativo, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

[00108] Se debería entender que muchos portadores y excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

[00109] Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden proporcionar como comprimidos, triturados de comprimidos, caramelos masticables, comprimidos de rápida disolución, comprimidos múltiples, comprimidos con recubrimiento entérico o comprimidos recubiertos con azúcar o con película. En una modalidad, los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal, pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo así los ingredientes activos del ambiente ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, de modo no taxativo, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca con amoníaco y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar, lo que puede ser beneficioso para tapar los sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que se cubren con una capa o película delgada de, por ejemplo, un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, de modo no taxativo, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. En una modalidad, el recubrimiento de película otorga las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos múltiples son comprimidos fabricados mediante más de un ciclo de compresión, que incluyen comprimidos en capas y comprimidos recubiertos por compresión o comprimidos recubiertos en seco.

[00110] Las formas de dosificación de comprimidos se pueden preparar a partir del ingrediente activo en formas en polvo, cristalina o granular, solas o combinadas con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente, que incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y endulzantes son útiles en la formación de comprimidos y caramelos masticables.

[00111] Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden proporcionar como cápsulas duras o blandas, que se pueden elaborar a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también denominada cápsula rellena en seco (DFC, por sus siglas en inglés), consiste en dos secciones, una de las cuales se desliza sobre la otra, envolviendo así por completo el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cápsula globular blanda, tal como una cápsula de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. La cápsula de gelatina blanda puede contener un conservante para impedir el desarrollo de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos descritos en la presente, que incluyen, de modo no taxativo, metil y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas,

semisólidas y sólidas pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones pueden prepararse tal como se describe en las patentes estadounidenses n.º 4,328,245; 4,409,239 y 4,410,545, cada una de las cuales se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Las cápsulas también se pueden recubrir como lo saben los expertos en la técnica para modificar o prolongar la disolución del ingrediente activo.

[00112] Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosificación líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, elíxires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el cual un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños a través de otro líquido, que puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un líquido o solvente no acuoso farmacéuticamente aceptable, agente emulsionante y conservante. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante farmacéuticamente aceptables. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un acetal di(alquilo inferior) de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetal de dietil acetaldehído; y un solvente miscible en agua con uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elíxires son soluciones hidroalcohólicas, endulzadas y transparentes. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Para una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol, se puede diluir con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para medirse convenientemente para la administración.

[00113] Otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, de modo no taxativo, las que contienen uno o más ingredientes activos proporcionados en la presente, y un mono o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetiléter, polietilenglicol-550-dimetiléter, polietilenglicol-750-dimetiléter, donde 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender, además, uno o más antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxycoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

[00114] Las composiciones farmacéuticas para administración oral también se pueden proporcionar en formas de liposomas, micelas, microesferas y nanosistemas. Las formas de dosificación

pueden prepararse tal como se describe en la patente estadounidense N.º 6,350,458, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

[00115] Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden proporcionarse como gránulos o polvos no efervescentes o efervescentes que se reconstituirán en una forma de dosificación líquida. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos y polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, endulzantes y agentes humectantes. Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los gránulos y polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

[00116] Pueden utilizarse agentes colorantes y saborizantes en todas las formas de dosificación antemencionadas.

[00117] Las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen las formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

B. Administración parenteral

[00118] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de manera parenteral mediante inyección, infusión o implante, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se utiliza en la presente, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

[00119] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se pueden formular en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluidas soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

[00120] Las composiciones farmacéuticas previstas para administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, de modo no taxativo, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes microbianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de formación de complejos, agentes de captación o quelantes, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

[00121] Los vehículos acuosos adecuados incluyen, de modo no taxativo, agua, solución salina, solución salina fisiológica o amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua esterilizada, inyección de dextrosa y de Ringer lactada. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenada y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de palma. Los vehículos miscibles en agua adecuados incluyen, de modo no taxativo, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, propilenglicol 300 y propilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

[00122] Los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, metil y propil *p*-hidroxibenzoatos, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propilparabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos que se describen en la presente, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, de modo no taxativo, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos que se describen en la presente, que incluyen, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa de hidroxipropilo y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son aquellos que se describen en la presente, que incluyen, de modo no taxativo, monolaurato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietilen sorbitán 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes de captación o quelantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, de modo no taxativo, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes formadores de complejos adecuados incluyen, de modo no taxativo, ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00123] Cuando las composiciones farmacéuticas se formulan para administración de múltiples dosificaciones, las formulaciones parenterales de múltiples dosificaciones contienen un agente antimicrobiano en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, tal como se conoce y se practica en la técnica.

[00124] En una modalidad, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para uso. En otra modalidad, las composiciones

farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles que incluyen, por ejemplo, polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, que se reconstituirán con un vehículo antes de su uso. En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para uso. En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como

5 productos insolubles secos estériles que se reconstituirán con un vehículo antes de su uso. En aun otra modalidad, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para uso.

[00125] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se pueden formular como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen, por ejemplo, formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 [00126] Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales, pero permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se disperse.

15 [00127] Las matrices internas adecuadas incluyen, de modo no taxativo, polimetilmetacrilato, polibutil-metacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, náilon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilen-vinil acetato, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

20 [00128] Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen, de modo no taxativo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetil siloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionómero, gomas de butilo, gomas de epíclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, etileno/acetato de vinilo/terpolímero de alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

C. Administración tópica

30 [00129] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica a la piel, los orificios o la mucosa. La administración tópica, como se utiliza en la presente, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

[00130] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración tópica para obtener un efecto local o sistémico, que incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos secantes, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigación, rocíos, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas también puede comprender liposomas, micelas, microesferas, nanosistemas y mezclas de dos o más de estos.

[00131] Los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en las formulaciones tópicas incluyen, de modo no taxativo, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes de formación de complejos, agentes de captación o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lipoprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

[00132] Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis o inyección de microaguja o sin aguja, tal como POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

[00133] Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en formas de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüentos adecuados incluyen, por ejemplo, vehículos oleaginosos o de hidrocarburo, que incluyen manteca, manteca benzoinada, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón y otros aceites, vaselina blanca, vehículos emulsionantes o de absorción, tal como vaselina hidrofílica, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra, vehículos que se extraen con agua, tal como ungüento hidrofílico, vehículos de ungüento solubles en agua, que incluyen, polietilenglicoles de diverso peso molecular, y vehículos de emulsión, emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico (ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra). Estos vehículos son emolientes, pero, en general, requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

[00134] La base de crema adecuada puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos de crema adecuados se pueden lavar con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase «interna», que está generalmente compuesta por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. Normalmente, aunque no necesariamente, la fase acuosa supera la fase oleosa en volumen y generalmente contiene un

humectante. El emulsionante en una formulación en crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico.

[00135] Los geles son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas básicamente de manera uniforme a través del portador líquido. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos y CARBOPOL®; polímeros hidrofílicos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y polivinilcohol, polímeros celulósicos como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa, gomas como tragacanto y goma xantana, alginato de sodio y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden agregar agentes de dispersión como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituración, mezcla mecánica y/o agitación.

[00136] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o pervaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasma, pastas, polvos, vendajes, cremas, yesos, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas de dosificación se pueden fabricar usando procesos convencionales como se describe en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra.

[00137] Los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas comunes, pero se funden o ablandan a temperatura corporal para liberar uno o más ingredientes activos dentro de los orificios. Los portadores farmacéuticamente aceptables utilizados en supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes endurecedores, que producen un punto de fusión cerca de la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas, y antioxidantes como se describen en la presente, que incluyen, por ejemplo, bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, de modo no taxativo, manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol), espermaceti, parafina, cera blanca y amarilla, mezclas apropiadas de mono, di y triglicéridos de ácidos grasos e hidrogeles, tal como alcohol polivinílico, metacrilato de hidroxietilo y ácido poliacrílico. También pueden utilizarse combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales se pueden preparar mediante compresión o moldeo. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de alrededor de 2 g a alrededor de 3 g.

[00138] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oftálmica en formas de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones que forman geles, polvos para soluciones, geles, inserciones oculares e implantes.

[00139] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación al tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un aerosol o solución para administración usando un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador, tal como un atomizador usando electrohidrodinámica para producir un leve rocío, o nebulizador, solo o combinado con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también se pueden proporcionar como un polvo seco para insuflación, solo o combinado con un portador inerte, tal como lactosa o fosfolípidos, y gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

[00140] Las soluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, aerosol, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación de uno o más ingredientes activos proporcionados en la presente, un propelente como solvente, y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

[00141] Las composiciones farmacéuticas se pueden micronizar hasta un tamaño adecuado para administración mediante inhalación, tal como alrededor de 50 micrómetros o menos, o alrededor de 10 micrómetros o menos. Las partículas de dichos tamaños se pueden preparar mediante un método de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda fina en espiral, molienda fina en lecho fluidizado, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por atomización.

[00142] Se pueden formular cápsulas, ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para contener una mezcla de polvo de las composiciones farmacéuticas; una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como *L*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de un monohidrato. Otros excipientes o portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un sabor adecuado, tal como mentol y/o levomentol; y/o endulzantes, tales como sacarina y/o sacarina sódica.

[00143] Las composiciones farmacéuticas para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata o modificada, que incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

D. Liberación modificada

[00144] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una forma de dosificación de

liberación modificada. Tal como se utiliza en la presente, la expresión «liberación modificada» se refiere a una forma de dosificación en la cual la velocidad o el lugar de liberación de uno o más ingredientes activos es diferente del de una forma de dosificación de liberación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen, de modo no taxativo, formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada; y formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada se pueden preparar usando diversos dispositivos y métodos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, dispositivos de liberación controlada en la matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada multiparticulada, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y combinaciones de estos. La velocidad de liberación de uno o más ingredientes activos también se puede modificar al variar los tamaños de partícula y/o el polimorfismo de uno o más ingredientes activos.

[00145] Ejemplos de liberación modificada incluyen, de modo no taxativo, los descritos en las patentes estadounidenses n. ° 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; y 6,699,500; cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

1. Dispositivos de liberación controlada en la matriz

[00146] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden elaborar usando un dispositivo de liberación controlada en la matriz conocido por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Takada *et ál.* en “Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,” tomo 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

[00147] En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan usando un dispositivo de matriz erosionable, que es dilatante en agua, erosionable o polímeros solubles, que incluyen, de modo no taxativo, polímeros sintéticos, y polímeros y derivados de origen natural, tales como polisacáridos y proteínas.

[00148] Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, de modo no taxativo, quitina, quitosano, dextrano y pululano, goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano, almidones, tales como dextrina y maltodextrina, coloides hidrofílicos, tales como pectina, fosfátidos, tales como lecitina, alginatos, alginato de propilenglicol, gelatina, colágeno, celulósicos, tal como etilcelulosa (EC),

metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato de acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa trimelitato (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC);
 5 polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrilato); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de
 10 butilmetacrilato, metil metacrilato, etil metacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y cloruro de (trimetilaminoetil)metacrilato.

[00149] En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. Uno o más ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez que se
 15 administran. Los materiales adecuados para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, de modo no taxativo, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de metil acrilato-metil metacrilato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de
 20 vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero polietilén tereftalato, gomas de butilo, gomas de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, náilon plastificado, polietilén tereftalato plastificado, caucho natural, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos y copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrofílicos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa,
 25 crospovidona y polivinilacetato parcialmente hidrolizado reticulado, y compuestos grasos, tales como cera carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

[00150] En un sistema de liberación controlada en la matriz, se puede controlar la cinética de liberación controlada, por ejemplo, mediante el tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o uno o más ingredientes activos, la relación de uno o más
 30 ingredientes activos con respecto al polímero, y otros excipientes o portadores en las composiciones.

[00151] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden preparar mediante los métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la compresión directa, granulación seca o húmeda seguida de compresión, y granulación por fusión

seguida de compresión.

2. Dispositivos de liberación controlada osmótica

[00152] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden elaborar usando un dispositivo de liberación controlada osmótica que incluye, de modo no taxativo, sistema de una sola cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT, por sus siglas en inglés) y sistema de núcleo extrusor (ECS, por sus siglas en inglés). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; y (b) una membrana semipermeable con al menos un puerto de administración, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua hacia el núcleo desde un entorno acuoso de uso para provocar la liberación de fármaco mediante extrusión a través de uno o más puertos de administración.

[00153] Además de uno o más ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que genera una fuerza conductora para el transporte de agua desde el entorno de uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos es un polímero hidrofílico dilatante en agua, que también se denominan «osmopolímeros» e «hidrogeles». Los polímeros hidrofílicos dilatantes en agua adecuados como agentes osmóticos incluyen, de modo no taxativo, polímeros hidrofílicos de acrílico y vinilo, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli (2-hidroxietil metacrilato), ácido poli (acrílico), ácido poli (metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrofóbicos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrofílicos que contienen bloques grandes de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma xantana y glicolato de almidón sódico.

[00154] La otra clase de agentes osmóticos es osmógenos, que son capaces de absorber agua para afectar un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, de modo no taxativo, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos; tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y mezclas de dos o más de

estos.

[00155] Los agentes osmóticos de distinta velocidad de disolución se pueden emplear para influir en qué tan rápido se administran inicialmente uno o más ingredientes activos desde la forma de dosificación. Por ejemplo, los azúcares amorfos, tales como MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) se pueden usar para ofrecer administración más rápida durante las primeras dos horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profilático en un período de tiempo extendido. En este caso, se liberan uno o más ingredientes activos a dicha velocidad para remplazar la cantidad del ingrediente activo que se metaboliza y excreta.

[00156] El núcleo también puede incluir una gran variedad de excipientes y portadores como se describe en la presente para potenciar el rendimiento de la forma de dosificación o para potenciar la estabilidad o el procesamiento.

[00157] Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen varios grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que sean permeables en agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente pertinentes, o que sean susceptibles a convertirse en insolubles en agua mediante alteración química, tal como reticulación. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato acetato de celulosa (CAB), etil carbamato de CA, CAP, metil carbamato de CA, succinato de CA, trimelitato acetato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato de CA, etil carbonato de CA, cloroacetato de CA, etil oxalato de CA, metil sulfonato de CA, butil sulfonato de CA, *p*-toluen sulfonato de CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, triacetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobo, etilen-vinilacetato hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, ácidos poli(acrílicos) y ésteres de ácidos poli-(metacrílicos) y ésteres y copolímeros de estos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

[00158] La membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrofóbica, donde los poros se llenan básicamente con un gas y no se humedecen con el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente estadounidense N° 5,798,119, que se incorpora a la presente mediante esta referencia. Dicha membrana hidrofóbica pero permeable al vapor de agua está compuesta comúnmente por polímeros hidrofóbicos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas,

poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

[00159] Los puertos de administración en la membrana semipermeable se pueden formar luego del recubrimiento mediante perforación mecánica o láser. Se pueden formar uno o más puertos de administración *in situ* mediante erosión de un tapón de material soluble en agua o mediante ruptura de una parte más delgada de la membrana sobre una muesca en el núcleo. Además, los puertos de administración se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétricos del tipo descrito en las patentes estadounidenses N° 5,612,059 y 5,698,220, que se incorporan a la presente mediante esta referencia.

[00160] La cantidad total de uno o más ingredientes activos liberada y la velocidad de liberación puede modularse sustancialmente mediante el espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, y la cantidad, el tamaño y la posición de los puertos de administración.

[00161] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además uno o más excipientes o portadores convencionales adicionales, como se describe en la presente, para potenciar el rendimiento o procesamiento de la formulación.

[00162] Las formas de dosificación de liberación controlada osmótica se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; Santus and Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1–21; Verma et ál., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695–708; Verma et ál., *J. Controlled Release* 2002, 79, 7–27).

[00163] En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende uno o más ingredientes activos y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,612,059 y WO 2002/17918, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia. Las formas de dosificación de liberación controlada AMT se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda y un método de recubrimiento por inmersión.

[00164] En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada ESC, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende uno o más ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

3. Dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas

[00165] Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación modificada se pueden elaborar como un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas, que comprende múltiples partículas, gránulos o sedimentos, que oscilan entre alrededor de 10 μm y alrededor de 3 mm, entre alrededor de 50 μm y alrededor de 2.5 mm o entre alrededor de 100 μm y alrededor de 1 mm diámetro. Dichas múltiples partículas se pueden elaborar mediante los procesos conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, por ejemplo, granulación seca y húmeda, extrusión/esferonización, compactación con rodillos y solidificación por fusión y mediante recubrimiento con aerosol de núcleos de semillas. Ver, por ejemplo, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

[00166] Otros excipientes o portadores como se describe en la presente se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para ayudar a procesar y formar las múltiples partículas. Las partículas resultantes en sí mismas pueden constituir el dispositivo de múltiples partículas o pueden recubrirse mediante diversos materiales de formación de películas, tales como polímeros entéricos, dilatables en agua y polímeros solubles en agua. Las múltiples partículas pueden procesarse adicionalmente como una cápsula o un comprimido.

4. Administración dirigida

[00167] Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular para dirigirse a un tejido, receptor u otra área particular del cuerpo del sujeto que se esté tratando, que incluye, por ejemplo, sistemas de administración basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Ejemplos incluyen, de modo no taxativo, los que se describen en las patentes estadounidenses n.º 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542 y 5,709,874; cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia.

Métodos de uso

[00168] En una modalidad, en la presente se proporciona un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de enfermedad de Chagas en un sujeto, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de: (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[00169] En determinadas modalidades, el sujeto que será tratado con uno de los métodos que se proporcionan en la presente no ha sido tratado antes con una terapia antiparásitos contra la enfermedad

de Chagas. En determinadas modalidades, el sujeto que será tratado con uno de los métodos que se proporcionan en la presente ha sido tratado antes con una terapia antiparásitos contra la enfermedad de Chagas.

[00170] En determinadas modalidades, el sujeto que será tratado con uno de los métodos proporcionados en la presente ha sido tratado con benznidazol o nifurtimox, o una combinación de estos, u otros agentes terapéuticos conocidos o aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

[00171] En determinadas modalidades, el ácido ascórbico y los compuestos de quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran como una dosis individual, tal como, por ejemplo, como una única inyección en bolo, o como un único comprimido o píldora oral. En determinadas modalidades, el ácido ascórbico y los compuestos de quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran con el tiempo, tal como, por ejemplo, infusión continua con el tiempo o dosis en bolo divididas con el tiempo.

[00172] En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente oscila entre alrededor de 1 y alrededor de 1 000, entre alrededor de 10 y alrededor de 500, entre alrededor de 50 y alrededor de 500, entre alrededor de 100 y alrededor de 500 o entre alrededor de 200 y alrededor de 500. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 100, alrededor de 200, alrededor de 300, alrededor de 400, alrededor de 500 o alrededor de 600. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente oscila entre alrededor de 200 y alrededor de 400. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 200. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 400.

[00173] En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente oscila entre alrededor de 25 y alrededor de 250, o entre alrededor de 50 y alrededor de 200, entre alrededor de 50 y alrededor de 150, o entre alrededor de 80 y alrededor de 120. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 1, alrededor de 2, alrededor de 4, alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 30, alrededor de 40, alrededor de 50, alrededor de 60, alrededor de 70, alrededor de 80, alrededor de 90, alrededor de 100, alrededor de 110, alrededor de 120, alrededor de 130, alrededor de

140, alrededor de 150, alrededor de 160, alrededor de 170, alrededor de 180, alrededor de 190, alrededor de 200, alrededor de 210, alrededor de 220, alrededor de 230, alrededor de 240 o alrededor de 250. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 100. En determinadas modalidades, la relación en peso del compuesto de ácido ascórbico al compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente es de alrededor de 200.

[00174] En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran una vez al día (QD), o se dividen en múltiples dosis diarias, tales como dos veces al día (BID), tres veces al día (TID), cuatro veces al día (QID), cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día o diez veces al día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra QD, o se divide en múltiples dosis diarias, tales como BID, TID, QID, cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día o diez veces al día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra QD, o se divide en múltiples dosis diarias tales como BID, TID, QID, cinco veces al día, seis veces al día, siete veces al día, ocho veces al día, nueve veces al día o diez veces al día.

[00175] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administran de alrededor de 1 a alrededor de 20 veces al día, de alrededor de 1 a alrededor de 15 veces al día, de alrededor de 1 a alrededor de 10 veces al día o de alrededor de 1 a alrededor de 5 veces al día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran cada 1 a 10 horas, cada 2 a 8 horas, cada 3 a 7 horas, cada 4 a 6 horas o cada 5 a 6 horas. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran cada una hora, cada 2 horas, cada 3 horas, cada 4 horas, cada 5 horas, cada 6 horas, cada 7 horas, cada 8 horas, cada 9 horas o cada 10 horas. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra una vez al día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra 5 veces al día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra 10 veces al día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico y/o el compuesto de quinona que se usa

en los métodos proporcionados en la presente se administra cada 4, 5 o 6 horas. En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran a diario.

[00176] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 1 y alrededor de 1 000 mg/kg/día, entre alrededor de 5 y alrededor de 500 mg/kg/día o entre alrededor de 10 y alrededor de 100 mg/kg/día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 10 mg/kg/día, alrededor de 20 mg/kg/día, alrededor de 30 mg/kg/día, alrededor de 40 mg/kg/día, alrededor de 50 mg/kg/día, alrededor de 60 mg/kg/día, alrededor de 70 mg/kg/día, alrededor de 80 mg/kg/día, alrededor de 90 mg/kg/día, alrededor de 100 mg/kg/día, alrededor de 200 mg/kg/día, alrededor de 300 mg/kg/día, alrededor de 400 mg/kg/día o alrededor de 500 mg/kg/día.

[00177] En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 0.01 y alrededor de 50 mg/kg/día, entre alrededor de 0.015 y alrededor de 50 mg/kg/día, entre alrededor de 0.05 y alrededor de 40 mg/kg/día, entre alrededor de 0.2 y alrededor de 30 mg/kg/día o entre alrededor de 10 y alrededor de 30 mg/kg/día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 0.015 mg/kg/día, alrededor de 5 mg/kg/día, alrededor de 25 mg/kg/día o alrededor de 30 mg/kg/día.

[00178] Las dosis administradas de los compuestos de ácido ascórbico y quinona también se pueden expresar independientemente en unidades distintas de la unidad «mg/kg/día» o «g/kg/día». Por ejemplo, las dosis para administración parenteral se pueden expresar como mg/m²/día. Un experto en la técnica sabría cómo convertir las dosis de mg/kg/día a mg/m²/día dados ya sea la altura o el peso de un sujeto o ambos. Por ejemplo, una dosis de 1 mg/kg/día para un humano de 65 kg equivale aproximadamente a 38 mg/m²/día.

[00179] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 0.1 g y alrededor de 3 g cada cuatro horas. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 0.2 mg y alrededor de 300 mg cada cuatro horas.

[00180] En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 500 mg y alrededor de 3,000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de

quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 3 mg y alrededor de 30 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 500 mg y alrededor de 10 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 3 mg y alrededor de 100 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad superior a alrededor de 500 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad superior a alrededor de 3 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 10 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 100 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 15 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 150 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 20 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 200 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 30 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 300 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 40 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 400 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 50 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos

proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 500 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 60 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 600 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 70 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 700 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 80 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 800 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 90 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 900 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 100 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 1,000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de ácido ascórbico que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 200 000 mg por día. En determinadas modalidades, el compuesto de quinona que se usa en los métodos proporcionados en la presente se administra al sujeto en una cantidad de hasta alrededor de 2,000 mg por día.

[00181] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 10 000 mg y alrededor de 30 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 100 mg y alrededor de 1 500 mg por día. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 10 000 mg y alrededor de 20 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad que

oscila entre alrededor de 100 mg y alrededor de 1 000 mg por día. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 15 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 150 mg y alrededor de 600 mg por día.

5 [00182] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 2 000 mg y alrededor de 3 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 12 mg y alrededor de 19 mg por día. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto
10 de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 2 000 mg y alrededor de 3 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad que oscila entre alrededor de 20 mg y alrededor de 30 mg por día.

[00183] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 2 000
15 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 12 mg por día. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 3 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 19 mg por día.

[00184] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 2 000
20 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 20 mg por día. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, el compuesto de ácido ascórbico se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 3 000 mg por día; y el compuesto de quinona se administra al sujeto en una cantidad de alrededor de 30 mg por día.

25 [00185] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran como una o más cápsulas, cada una de las cuales comprende alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio y alrededor de 3 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se
30 administran como una o más cápsulas, cada una de las cuales comprende alrededor de 500 mg de L-ascorbato de sodio y alrededor de 5 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-1,4-dioxo-2-naftalenosulfonato de sodio.

[00186] En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la

presente, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran como una o más cápsulas, cada una de las cuales comprende alrededor de 1,000 mg de L-ascorbato de calcio y alrededor de 10 mg de 2-metil-1,4-naftalendiona. En determinadas modalidades, como se usa en los métodos proporcionados en la presente, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran como una o más cápsulas, cada una de las cuales comprende alrededor de 925 mg de L-ascorbato de calcio y alrededor de 9 mg (por ejemplo, 9.25 mg) de 2-metil-1,4-naftalendiona.

[00187] Dependiendo de la afección de la enfermedad de Chagas que será tratada y de la afección del sujeto, los compuestos de ácido ascórbico y quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, CIV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local). En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se administran independientemente mediante una vía de administración oral, parenteral, intravenosa o tópica. Los compuestos de ácido ascórbico y quinona que se usan en los métodos proporcionados en la presente se pueden formular, solos o combinados, en unidad de dosificación adecuada con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para cada vía de administración.

[00188] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra por vía oral. En otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra por vía parenteral. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra por vía intravenosa. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra por vía tópica.

[00189] En una modalidad, el compuesto de quinona se administra por vía oral. En otra modalidad, el compuesto de quinona se administra por vía parenteral. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona se administra por vía intravenosa. En aun otra modalidad, el compuesto de quinona se administra por vía tópica.

[00190] En una modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra simultáneamente con el compuesto de quinona. En otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra por separado con el compuesto de quinona. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra secuencialmente con el compuesto de quinona. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra antes del compuesto de quinona. En aun otra modalidad, el compuesto de ácido ascórbico se administra después del compuesto de quinona.

[00191] En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran juntos en una única composición que comprende ácido ascórbico, o un enantiómero simple,

una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

5 [00192] En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran al sujeto después de la hora de comer. En determinadas modalidades, los compuestos de ácido ascórbico y quinona se administran al sujeto con una comida.

[00193] En determinadas modalidades, el sujeto es un mamífero. En determinadas modalidades, el mamífero es un ser humano. En determinadas modalidades, el sujeto es ganado. En determinadas
10 modalidades, el sujeto es un animal domesticado.

[00194] En determinadas modalidades, los métodos proporcionados en la presente comprenden además la administración de un agente terapéutico adicional o terapia que sea útil para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de la enfermedad de Chagas. Las dosificaciones eficaces del agente terapéutico adicional se pueden administrar junto con, alternativamente a, o secuencialmente con la
15 administración de los ingredientes activos que se proporcionan en la presente. Las dosificaciones proporcionadas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción de los agentes terapéuticos, así como de otros factores conocidos para los expertos en la técnica. Cabe destacar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Se debe entender además que, para cualquier sujeto particular, se deberían ajustar regímenes y cronogramas de
20 dosificación específicos en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. En determinadas modalidades, el agente terapéutico adicional es benznidazol o nifurtimox.

[00195] En otra modalidad, en la presente se proporciona un método para inhibir el crecimiento parasítico, que comprende poner en contacto a un parásito con una cantidad terapéuticamente eficaz
25 de: (i) ácido ascórbico, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este; y (ii) un compuesto de quinona, o un enantiómero simple, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de este; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

[00196] En determinadas modalidades, el parásito es *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Entamoeba*,
30 *Giardia*, *Leishmania*, *Toxoplasma* o *Schistosoma*. En determinadas modalidades, el parásito es *Plasmodium*. En determinadas modalidades, el parásito es *Trypanosoma*. En determinadas modalidades, el parásito es *Entamoeba*. En determinadas modalidades, el parásito es *Giardia*. En determinadas modalidades, el parásito es *Leishmania*. En determinadas modalidades, el parásito es

Toxoplasma. En determinadas modalidades, el parásito es *Schistosoma*. En determinadas modalidades, el parásito es *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium yoelii*, *Plasmodium berghei*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* o *Schistosoma mansonii*. En determinadas modalidades, el parásito es *Trypanosoma brucei*. En determinadas modalidades, el parásito es *Trypanosoma cruzi*.

[00197] En determinadas modalidades, en la presente se proporcionan kits que, cuando son utilizados por el profesional médico, pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un sujeto. En determinadas modalidades, el kit proporcionado en la presente incluye recipientes y formas de dosificación de los ingredientes activos proporcionados en la presente.

[00198] Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Ejemplos de dichos dispositivos incluyen, de modo no taxativo, jeringas, bolsas de goteo de inyectores sin aguja, parches e inhaladores. Los kits proporcionados en la presente también pueden incluir condones para administración de los ingredientes activos.

[00199] Los kits proporcionados en la presente pueden incluir además vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si se proporciona un ingrediente activo en una forma sólida que debe ser reconstituida para su administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente cerrado herméticamente de un vehículo adecuado en el cual el ingrediente activo puede disolverse para formar una solución estéril sin particulado que es adecuada para la administración parenteral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo: vehículos acuosos, que incluyen, de modo no taxativo, agua para inyección USP, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio e inyección láctica de Ringer; vehículos miscibles en agua, que incluyen, de modo no taxativo, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos que incluyen, de modo no taxativo, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

[00200] La descripción se entenderá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no taxativos.

EJEMPLOS

Procedimientos generales

[00201] Todos los experimentos se realizaron usando la cepa Y de *T. cruzi*. Pereira *et ál.*, *Folia Clin. Biol.* **1953**, 20, 191–208. Las formas de epimastigote se mantuvieron axénicamente a 28 °C con

transferencias semanales en medio de triptosa de infusión hepática (LIT, por sus siglas en inglés) complementado con 10 % de FBS inactivado por calor, pH 7.4. Camargo, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. **1964**, 6, 93-100. Las formas de tripomastigote y amastigote se obtuvieron a partir de monocapas previamente infectadas de células LLCMK₂ (células epiteliales de riñón de mono [Macaca mulatta]; CCL-7; Colección americana de cultivos tipo, Rockville, MD, EUA) en DMEM complementado con 2 mM de L-glutamina y 10 % de FBS, amortiguado con bicarbonato de sodio en una mezcla de aire de CO₂ al 5 % a 37 °C.

[00202] Todos los experimentos cuantitativos descritos más adelante se realizaron al menos tres veces en ocasiones independientes. Se evaluaron los datos usando análisis de varianza (ANOVA) unidireccional o bidireccional con diferencias significativas entre los medios identificados por las pruebas post hoc de Tukey y Bonferroni, respectivamente. Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el software GraphPad.

Ejemplo 1 Efecto tripanocida de vitaminas C y K₃

[00203] Para evaluar el efecto tripanocida de la combinación de VC y VK₃ en epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes, se aplicó el método de índice de combinación como lo describen Chou y Talalay. Chou *et al.*, *Adv. Enzyme Regul.* **1984**, 22, 27-55.

[00204] Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) en la fase de crecimiento exponencial se volvieron a suspender en medio LIT complementado con 10 % de FBS. Las vitaminas se agregaron a la suspensión celular, solas o combinadas (0.35-2.84 mM de VC y 1.0-9.0 μ M de VK₃), en placas de 24 pocillos y se incubaron a 28 °C. La cantidad de formas de epimastigote se determinó mediante contabilización en un hemocitómetro de Neubauer después de 96 horas.

[00205] Para evaluar la actividad contra formas de tripomastigote, se obtuvieron parásitos del sobrenadante de células LLCMK₂ infectadas. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se volvieron a suspender en presencia de DMEM complementado con 10 % de FBS y distintas concentraciones de ambas vitaminas, solas o combinadas (0.09–1.42 mM de VC y 0.14-4.65 μ M de VK₃), en placas de 96 pocillos. Los parásitos se incubaron durante 24 h a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después de la incubación, se determinó la viabilidad de los parásitos al examinar la movilidad en un microscopio de luz (Olympus CX31) con el método de Pizzi-Brener. Brener, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*. **1962**, 4, 389-396.

[00206] Para evaluar la actividad contra formas intracelulares de amastigote, se cosecharon células LLCMK₂ (2.5×10^5 células/mL), se volvieron a suspender en DMEM complementado con 10 % de FBS, y se colocaron en placas de 24 pocillos que contenían cubreobjetos de vidrio redondos. Cuando se logró el crecimiento confluyente, las células se infectaron con tripomastigotes (1×10^7 parásitos/mL)

que se obtuvieron a partir de cultivos preinfectados. Después de 24 horas, se retiró el medio que contenía los parásitos. Luego, las células se lavaron en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), y se agregó DMEM con distintas concentraciones de ambas vitaminas, sola o combinadas (0.18-2.84 mM de VC y 0.29-4.65 μ M de VK₃). Las células se mantuvieron durante 96 h a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Luego, los cubreobjetos de vidrio se sometieron a fijación con metanol y tinción con Giemsa y se prepararon permanentemente con Entellan (Merck, Darmstadt, Alemania). Se determinó la cantidad de células infectadas y amastigotes mediante conteo aleatorio de 200 células. Los resultados se calcularon como el índice de supervivencia, que se obtuvo al multiplicar el porcentaje de células infectadas por la cantidad de amastigotes por célula LLCMK₂ infectada y luego determinar el porcentaje de inhibición. Los grupos tratados se compararon con el control no tratado, el índice de supervivencia observado en el control sin tratamiento se consideró 100 %.

[00207] Los datos se calcularon y expresaron matemáticamente como un índice de combinación: $CI = (IC_{50} \text{ VK}_3 \text{ combinada} / IC_{50} \text{ VK}_3 \text{ sola}) + (IC_{50} \text{ VC combinada} / IC_{50} \text{ VC sola})$ para epimastigotes y amastigotes y $CI = (EC_{50} \text{ VK}_3 \text{ combinada} / EC_{50} \text{ VK}_3 \text{ sola}) + (EC_{50} \text{ VC combinada} / EC_{50} \text{ VC sola})$ para tripomastigotes. Los numeradores son las concentraciones de cada vitamina que en combinación son activas con el 50 % de los parásitos, y los denominadores son las concentraciones que tienen el mismo efecto para cada vitamina sola. La IC₅₀ es la concentración inhibitoria y la EC₅₀ es la concentración eficaz. Cuando CI = 1, la combinación es aditiva. Cuando CI < 1, la combinación es sinérgica. Cuando CI > 1, la combinación es antagonista. Los datos también se expresaron gráficamente como isobologramas al trazar las concentraciones de las vitaminas que solas o combinadas indujeron actividad contra el 50 % de las formas del parásito.

[00208] Tal como se muestra en las Figuras 1A, 1B y 1C, la combinación de VC y VK₃ tuvo efectos sinérgicos dependientes de la dosis y potentes en las tres formas de *T. cruzi*. Se descubrió una CI de 0.85 contra formas de epimastigote, con un perfil de curva cóncavo en el isoblograma (Figura 1A), lo que confirma la interacción sinérgica. Se descubrió una CI de 0.61 contra formas de tripomastigote, con la misma forma de curva en el isoblograma, lo que también confirma una interacción sinérgica (Figura 1B). Además, la combinación de VC y VK₃ redujo el porcentaje de células LLCMK₂ infectadas y la cantidad promedio de amastigotes intracelulares por célula LLCMK₂ infectada. Estos datos se reflejaron mediante una curva cóncava en el isoblograma, con una CI de 0.43 (Figura 1C). Las combinaciones que presentaron efectos sinérgicos en el 50 % de los parásitos fueron las siguientes: 0.61 mM de VC + 1.90 μ M de VK₃, 0.20 mM de VC + 0.35 μ M de VK₃, y 0.18 mM de VC + 0.30 μ M de VK₃ para las formas de epimastigote, tripomastigote y amastigote, respectivamente.

Ejemplo 2

Efecto morfológico y ultraestructural de vitaminas C y K₃

[00209] Para microscopía electrónica de barrido (SEM), las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 72 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Los amastigotes intracelulares se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después de la incubación, se cosecharon los parásitos, se lavaron dos veces en PBS y se fijaron con glutaraldehído al 2.5 % en amortiguador de cacodilato de sodio 0.1 M a 4 °C. Luego, los parásitos se colocaron en un soporte de vidrio que se cubrió con poli-L-lisina, se deshidrató en una serie ascendente de etanol, se secó hasta el punto crítico con CO₂, se recubrió con oro, y se observó en un microscopio electrónico de barrido Shimadzu SS-550. Para amastigotes intracelulares, usamos el método de cinta de fractura.

[00210] Para microscopía electrónica de transmisión (TEM), las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se trataron con 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 72 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se trataron con 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 24 h a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Los amastigotes intracelulares se trataron con 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola o combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después de la incubación, se cosecharon los parásitos, se lavaron dos veces en PBS, se fijaron con glutaraldehído al 2.5 % en amortiguador de cacodilato de sodio 0.1 M a 4 °C, y se fijaron posteriormente en una solución de OsO₄ al 1 %, ferrocianuro de potasio al 0.8 % y 10.0 mM de CaCl₂ en amortiguador de cacodilato 0.10 M. Luego, las muestras se deshidrataron en un gradiente de acetona en aumento y se sumergieron en resina Polybed 812. Luego, se obtuvieron secciones ultradelgadas, se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo, y se observaron en un microscopio electrónico de transmisión JEOL JM1400.

[00211] Mediante SEM se observó que los parásitos incubados con combinaciones de VC + VK₃ mostraron modificaciones en la forma de los parásitos, incluido el redondeo y el cambio de la membrana plasmática. En amastigotes, también se observó un redondeo del cuerpo. Por el contrario, los parásitos que se trataron con las mismas concentraciones de las vitaminas solas presentaron una forma típica que era similar a los parásitos no tratados.

[00212] Mediante SEM se observó que los parásitos no tratados y los parásitos que se trataron con las vitaminas solas generalmente mostraron una ultraestructura de organelos normal, tal como núcleo prominente y mitocondria, y membranas celulares con estructuras conservadas. Los parásitos que se trataron con la combinación de VC + VK₃ presentaron hinchazón en la región de mitocondria-

cinetoplasto, estructura tipo mielina, vacuolas citoplásmicas, la formación de los cuerpos lipídicos intracelulares, la formación de ampollas en la membrana del parásito, separación entre la membrana y el citoplasma y membranas dentro de la mitocondria.

Ejemplo 3

5 Efecto de vitaminas C y K₃ en la generación de ROS y NO total

[00213] Se evaluó la producción de especies reactivas de oxígeno total (ROS total) en formas parasíticas después de la exposición a VC y VK₃ usando la sonda H₂DCFDA. Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Se usó peróxido de hidrógeno (H₂O₂; 20.0 μ M) como control positivo. Después, se centrifugaron los parásitos, se lavaron y se volvieron a suspender en PBS. Los parásitos se cargaron con 10.0 μ M de la sonda permanente H₂DCFDA en la oscuridad durante 45 min. Se midieron la ROS total como aumento en fluorescencia provocado por la conversión de tinte no fluorescente a 2',7'-dicloro-fluoresceína (DCF) muy fluorescente en un lector de microplacas de fluorescencia (Victor X3, PerkinElmer) a $\lambda_{\text{excitación}} = 488 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{emisión}} = 530 \text{ nm}$.

[00214] Se evaluó la producción de ácido nítrico (NO) en formas parasíticas después de la exposición a VC y VK₃ usando la sonda DAF-FM diacetato. Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después, se centrifugaron los parásitos, se lavaron y se volvieron a suspender en PBS. Luego, los parásitos se cargaron con 1.0 μ M de la sonda DAF-FM diacetato en la oscuridad durante 30 min a 37 °C. Después, se lavaron los parásitos y se volvieron a suspender en PBS y se incubaron durante unos 15 min adicionales. El DAF-FM diacetato es permanente en las células que desacetilado dentro de las células para convertirse en DAF-FM. Este compuesto en presencia de NO se convierte para formar el benzotriazol fluorescente, que se detectó en un lector de microplacas de fluorescencia (Victor X3, PerkinElmer) a $\lambda_{\text{excitación}} = 495 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{emisión}} = 515 \text{ nm}$.

[00215] Tal como se muestra en las Figuras 2A, 2B y 2C, los parásitos que se trataron con la

combinación de VC + VK₃ mostraron una mayor señal de fluorescencia DCF en comparación con el tratamiento con cualquiera de las vitaminas sola y los parásitos no tratados. Se observó la señal en las tres formas del parásito, y las concentraciones de la combinación de vitaminas que provocó efectos en el 50 % de los parásitos (0.61 mM de VC + 1.90 µM de VK₃ para epimastigotes, 0.20 mM de VC + 0.35 µM de VK₃ para tripomastigotes, y 0.18 mM de VC + 0.30 µM de VK₃ para amastigotes) provocó aumentos en la producción de ROS total de 67 %, 108 % y 65 %, respectivamente, en comparación con el grupo de control. El control positivo (H₂O₂) también aumentó la producción de ROS en epimastigotes (69 %, Figura 2A), tripomastigotes (77 %, Figura 2B) y amastigotes (60 %, Figura 2C).

[00216] Tal como se muestra en las Figuras 3A, 3B y 3C, la combinación de VC + VK₃ aumentó la producción de NO en más de 100 % en epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 4

Efecto de vitaminas C y K₃ en la reducción del nivel de tiol

[00217] La actividad de tripanotona reductasa (TR) cumple una función en la actividad antioxidante de los tripanosomátidos. Su agotamiento disminuye el menor nivel de tiol. Shukla *et ál.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 54, 49-58. Se evaluaron los menores niveles de tiol en formas parasíticas después de la exposición a VC y VK₃. Las formas de epimastigote (1 × 10⁶ parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 µM de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1 × 10⁷ parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 µM de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (1 × 10⁷ parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 µM de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después, se centrifugaron los parásitos. Luego, se agregó amortiguador Tris-HCl (10 mM, pH 2.5) y se sonicaron las células. Se usó el pH ácido durante la sonicación para evitar la oxidación de los grupos tiol libres. Se retiró el desecho celular mediante centrifugación, y se tomaron 100 µL del sobrenadante y 100 µL de amortiguador de fosfato 500 mM (pH 7.5) de cada pocillo, seguido por la adición de 20 µL de DTNB 1.0 mM para la determinación de los niveles de tiol libres. Se midió la absorbancia a 412 nm. *Id.*

[00218] Tal como se muestra en las Figuras 4A, 4B y 4C, se observó una disminución significativa en los menores niveles de tiol totales en las tres formas de *T. cruzi* que se trataron con la combinación de vitaminas en comparación con el grupo de control a las 48 horas del tratamiento. El tratamiento provocó disminuciones de 16 %, 37 % y 41 % en los menores niveles de tiol totales en epimastigotes, tripomastigotes y amastigotes, respectivamente. En tripomastigotes, también se observó una

disminución significativa en los menores niveles de tiol totales (19 %) con la combinación de vitaminas en comparación con el grupo de control, incluso a las 24 horas del tratamiento (Figura 4B).

Ejemplo 5

Efecto de vitaminas C y K₃ en peroxidación lipídica

5 [00219] Se evaluó la peroxidación lipídica en formas parasíticas después de la exposición a VC y VK₃. Se evaluó el alcance de peroxidación lipídica mediante DPPP, que es básicamente no fluorescente hasta que se oxida a un óxido de fosfina (DPPP-óxido) mediante peróxidos. Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se
10 evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después de la incubación, se centrifugaron los parásitos, se lavaron y se volvieron a suspender en PBS. Los parásitos se cargaron con 50 μ M de DPPP en la
15 oscuridad durante 15 min. Se midió la detección fluorométrica directa como un aumento en la fluorescencia del óxido de DPPP en un lector de microplacas de fluorescencia (Victor X3, PerkinElmer) a $\lambda_{\text{excitación}} = 355$ nm y $\lambda_{\text{emisión}} = 460$ nm. Pompella *et ál.*, *Lipids* **1987**, 22, 206–211.

[00220] También se determinó la cantidad de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en términos de niveles de malondialdehído (MDA). Las formas de epimastigote (14 mg/mL) se evaluaron
20 después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (14 mg/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (14 mg/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Después de
25 la incubación, se calentaron las muestras (0.50 mg de proteína) en una solución que contenía ácido tiobarbitúrico al 0.37 %, ácido tricloroacético al 15 %, y HCl 0.25 N durante 45 min a 90–95 °C. Después del enfriamiento, se leyó la absorbancia a 532 nm, y se calculó la concentración de TBARS en función de un valor ϵ de 153 000 M⁻¹ cm⁻¹.

[00221] Tal como se muestra en las Figuras 5A, 5B, 5C, 6A, 6B y 6C, se observó un aumento en
30 la peroxidación lipídica en los parásitos tratados con la combinación de vitaminas en comparación con el grupo de control. Estos aumentos fueron > 27 % (Figuras 5A, 5B y 5C) y > 39 % (Figuras 6A, 6B y 6C) en las tres formas del parásito en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 6

Efecto de vitaminas C y K₃ en ciclo celular

[00222] Se evaluó el ciclo celular en formas de epimastigote de *T. cruzi* después de la exposición a VC y VK₃. Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Después de la incubación, se fijaron las células en 70 % de metanol frío a 4 °C durante 1 hora. Después, se lavaron los parásitos en PBS, y se agregaron 10 μ L de PI-RNasa A, seguido de incubación a 37 °C durante 45 min. Se realizaron adquisición de datos y análisis usando un citómetro de flujo FACSCalibur equipado con software CellQuest. Se adquirieron un total de 10 000 eventos en la región que correspondía a los parásitos. Se determinó el porcentaje de células en cada etapa del ciclo celular.

[00223] Tal como se muestra en la Figura 7, los parásitos que fueron tratados con la combinación de VC + VK₃ mostraron un porcentaje significativo (36 %) de células en la fase sub-G0/G1 (fragmentación de ADN nuclear y/o ADN mitocondrial) en comparación con el 13 % en el grupo de control y una reducción significativa del porcentaje (14 %) de células en la fase G2/M (duplicación de ADN) en comparación con el 36 % en el grupo de control.

Ejemplo 7

Efecto de vitaminas C y K₃ en la formación de vacuolas autofágicas

[00224] Se evaluaron las vacuolas autofágicas en formas parasíticas después de la exposición a VC y VK₃ usando etiquetado MDC, una sonda fluorescente que se acumula en vacuolas autofágicas. Munafo, *J. Cell. Sci.* **2001**, 114, 3619-3629. Las formas de epimastigote (1×10^6 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.61 mM de VC y 1.90 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 28 °C. Las formas de tripomastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.20 mM de VC y 0.35 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Las formas de amastigote (1×10^7 parásitos/mL) se evaluaron después de la exposición a 0.18 mM de VC y 0.30 μ M de VK₃, sola y combinadas, durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. Luego, las células se incubaron con 0.05 mM de MDC en PBS durante 1 h a 37 °C. Después de la incubación, las células se lavaron dos veces en PBS. Se analizó la tinción de MDC usando un microscopio de fluorescencia Olympus BX51, las imágenes se capturaron usando una cámara UC30, y se evaluó la intensidad de fluorescencia mediante ImageJ 1.44o. En algunos de los experimentos, se trataron previamente los parásitos con 500 nM de wortmannina (WTM) antes de la inducción de la autofagia. Blommaert *et ál.*, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 243, 240-246. Este compuesto es un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa potente, una enzima que está implicada en la regulación de la autofagia. Wyman *et ál.*, *Mol. Cell. Biol.* **1996**, 16, 1722-1733.

[00225] Tal como se muestra en las Figuras 8A, 8B y 8C, la combinación de VC + VK₃ indujo la

presencia de la acumulación de estructura etiquetada con MDC en las tres formas parasíticas. Se indujeron más vacuolas autofágicas mediante la combinación de vitaminas en comparación con cualquiera de las vitaminas sola y el grupo de control. Este efecto se evitó parcialmente en los parásitos que se trataron previamente con WTM. El aumento en la formación de vacuolas autofágicas fue significativo en epimastigotes (34 %, Figura 8A), tripomastigotes (50 %, Figura 8B) y amastigotes (54 %, Figura 8C).

* * * * *

[00226] Los ejemplos que se indicaron anteriormente se proporcionaron para dar a los expertos en la técnica una descripción y divulgación completas de cómo elaborar y usar las modalidades reivindicadas, y no se pretende que estos limiten el alcance de lo que se describe en la presente. Se pretende que las modificaciones que sean evidentes para los expertos en la técnica se encuentren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente mediante referencia como si se hubiese indicado específica e individualmente que cada publicación, patente o solicitud de patente se incorpora a la presente mediante referencia.