MÉTODOS Y PRODUCTOS PARA TRATAR SUJETOS CON TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[0001] La presente descripción se refiere a métodos y materiales para tratar sujetos que padecen trastornos del espectro autista y trastornos asociados.

ANTECEDENTES

[0002] El autismo o trastorno del espectro autista (ASD) es una afección compleja del desarrollo neurológico caracterizada por dificultades persistentes en las interacciones sociales y la comunicación, así como intereses restringidos y comportamientos repetitivos. El ASD generalmente se diagnostica durante los primeros tres años de vida y se manifiesta en síntomas característicos o rasgos de comportamiento (síntomas centrales). Un diagnóstico de ASD ahora incluye varias afecciones que solían diagnosticarse por separado: trastorno autista, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS) y síndrome de Asperger. Todas estas afecciones ahora están abarcadas por los criterios de diagnóstico para el trastorno del espectro autista que se establecen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana, Quinta Edición (DSM-V).

[0003] El autismo puede manifestarse como desafíos de comunicación, conductuales y sociales que van desde una naturaleza leve a severamente debilitante. Como el autismo es un trastorno de amplio espectro, dos personas con autismo pueden presentar comportamientos, niveles de desarrollo y necesidades de salud o apoyo muy diferentes. Los comportamientos observados en niños y adultos con autismo pueden incluir problemas para relacionarse con los demás o falta de interés en las personas, sensibilidad extrema a ciertos sonidos, olores o luces, patrón de comportamiento repetitivo, tener intereses obsesivos estrechos, evitar el contacto visual, dificultad para adaptarse a los cambios en la rutina y dificultad para expresar sus necesidades. A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y la intervención conductual, hasta la fecha no existe ningún medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que se dirija específicamente a los síntomas centrales del ASD (déficits de comunicación social y adherencia rígida a las rutinas y comportamientos repetitivos). Los pilares del tratamiento del autismo son la terapia conductual y las intervenciones educativas. La industria farmacéutica ha fracasado repetidamente en el desarrollo de un tratamiento eficaz para el autismo, con una serie de fallas de productos en los últimos años, incluyendo oxitocina, arbaclofeno, memantina y mavoglurant. Los ensayos clínicos con balovaptán (RG7314), un antagonista del receptor de vasopresina 1a etiquetado como innovador para mejorar la comunicación social en el autismo, se suspendieron recientemente por inutilidad.

[0004] Múltiples estudios informan que una función inmune anormal, que incluye inflamación, desregulación de citocinas y autoanticuerpos anti-cerebro, puede influir significativamente en el desarrollo de trastornos del espectro autista. Es posible que algunas personas no muestren signos externos de infección, sino que sufran infecciones subclínicas (o asintomáticas) (Lintas et al. Association of autism with polyomavirus infection in postmortem brains. J Neurovirol. 2010 Mar;16(2):141-9).

[0005] Existe una necesidad largamente sentida pero no satisfecha de productos farmacéuticos para tratar los síntomas centrales del trastorno del espectro autista y el autismo.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

[0006] La presente descripción incluye productos y métodos para tratar a un sujeto que tiene trastornos de interacción social, ansiedad, irritabilidad, agresión, rabietas, cambios rápidos en el estado de ánimo, comportamiento autolesivo (SIB), hiperactividad y falta de atención en individuos con trastornos del espectro autista y trastornos asociados. En determinados aspectos, la presente descripción incluye administrar Ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un segundo agente al sujeto. El ticagrelor también se conoce como (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-1,2-ciclopentanodiol). La presente descripción también incluye un enantiómero de ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, un enantiómero de ticagrelor es (1R,2R,3S,5R)-3-(7-(((1S,2R)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil)amino)-5-(propiltio)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il)-5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol. A menos que se indique lo contrario, el término ticagrelor debe interpretarse ampliamente para incluir enantiómeros de este.

[0007] En un aspecto, la presente descripción incluye un método para tratar a un sujeto diagnosticado con un trastorno del espectro autista, una discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad, falta de atención, síndrome del X frágil u otros trastornos neuroinflamatorios mediante la administración de ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este solo o en combinación con un segundo agente en una relación en peso de 1:0,1 a 1:50 al sujeto.

[0008] En un aspecto, la presente descripción incluye un comprimido de desintegración oral (ODT) o una película de disolución oral (ODF) que contiene ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo agente. La ODT y la ODF de la presente descripción son formas de dosificación oral sólidas. Un experto en la técnica reconocerá inmediatamente que una ODT u ODF es una forma de dosificación diferente a otras formas de

dosificación oral, por ejemplo, un comprimido masticable o un comprimido que debe tragarse entero con líquido, y tiene diferentes propiedades farmacéuticas, técnicas de fabricación y requisitos reglamentarios. Los ODT y los ODF tienen características de rendimiento específicas, incluida la rápida desintegración oral en la saliva sin necesidad de masticar o beber líquidos para ingerir dichos productos.

[0009] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con un segundo agente en forma de un comprimido de desintegración oral (ODT).

[0010] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con un segundo agente en forma de una película de disolución oral (ODF).

[0011] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto o en combinación con un segundo agente en forma de gotas, por ejemplo, un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS).

[0012] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con una sal de magnesio. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con una sal de zinc.

[0013] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con lisina. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con lecitina. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con lisina y lecitina. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con lisina y sal de magnesio. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con lisina y sal de zinc. En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con un compuesto que contiene arginina.

[0014] En un aspecto, la cantidad en peso de ticagrelor en el ODT u ODF o SMEDDS de la presente descripción es inferior a la de los productos de ticagrelor convencionales, por ejemplo, inferior a 90 mg, inferior a 60 mg, inferior a 40 mg, inferior a 35 mg, inferior a 30 mg o inferior a 10 mg. En un aspecto, la cantidad en peso de ticagrelor que se administrará por día de acuerdo con los métodos de la presente descripción es inferior a la de los regímenes convencionales de ticagrelor, por ejemplo,

inferior a 90 mg/día, inferior a 60 mg/día, inferior a 40 mg/día, inferior a 30 mg/día, inferior a 20 mg/día, inferior a 10 mg/día o inferior a 0,25-0,5mg/kg peso corporal de dos a cuatro veces al día, según sea necesario. En algunos aspectos, solo se administra una ODT u ODF o SMEDDS de la presente descripción por día.

[0015] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto en combinación con un componente adicional, por ejemplo, un ácido que forma complejo con magnesio o zinc, que incluye, de modo no taxativo, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido caprílico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glicérico y/o un ácido alfa-hidroxicarboxílico.

[0016] En un aspecto, el sujeto ha sido diagnosticado con trastorno del espectro autista.

[0017] En un aspecto, el sujeto tiene una discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad y/o falta de atención. En un aspecto, el sujeto tiene síndrome del X frágil.

[0018] En un aspecto, el sujeto es un lactante, niño o adolescente y, en tal caso, la cantidad de ticagrelor que se administrará se calcula por peso corporal, por ejemplo, 0,01-3 mg/kg, de 1 a 3 veces al día.

[0019] En un aspecto, el sujeto ha sido diagnosticado con TNFα elevado o citocinas inflamatorias como marcadores de neuroinflamación en plasma. Otros rasgos y características de la materia objeto de esta descripción, así como los métodos de funcionamiento, las funciones de los elementos relacionados de la estructura y la combinación de partes, y las economías de fabricación, se harán más evidentes al considerar la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas, todas las cuales forman parte de esta memoria descriptiva.

[0020] En un aspecto, la presente descripción incluye administrar ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este a un sujeto con trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad y/o falta de atención, síndrome del X frágil o diagnosticado con TNFα elevado o citocinas inflamatorias como marcadores de neuroinflamación en plasma.

[0021] En otro aspecto, el ticagrelor y el segundo agente deben estar contenidos en un sistema de administración auto-micro-emulsionante (SMEDDS) para aumentar la solubilidad en agua de ticagrelor y su biodisponibilidad. Por ejemplo, en algunos aspectos, la solubilidad de la formulación de ticagrelor es al menos 2 veces mayor a 25 °C en comparación con ticagrelor en Brilinta® (producto comercial).

[0022] La presente invención aborda la necesidad de formas de dosificación de ticagrelor mejoradas,

particularmente formas de dosificación bajas que permitan la administración rápida y segura de ticagrelor a cerebros de sujetos que padecen trastornos del espectro autista y trastornos asociados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0023] La Figura 1 muestra los resultados de la prueba de tres cámaras para el tiempo pasado en el área social, el área central o el área no social para ratones tratados con SAL-vehículo, SAL-ticagrelor (30 mg/kg), VPA-vehículo, VPA-ticagrelor (0,3 mg/kg), VPA-ticagrelor (10 mg/kg) y VPA-ticagrelor (30 mg/kg). Las barras en la Figura 1 de izquierda a derecha están en el mismo orden que las etiquetas en la leyenda de la figura de arriba a abajo, es decir, el SAL-vehículo es la barra más a la izquierda y el VPA-ticagrelor (30 mg/kg) es la barra más a la derecha.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0024] Si bien los aspectos de la materia de la presente descripción pueden incorporarse en una variedad de formas, la siguiente descripción pretende simplemente describir algunas de estas formas como ejemplos específicos de la materia comprendida por la presente descripción. Por consiguiente, no se pretende que la materia de la presente descripción se limite a las formas o modalidades así descritas.

[0025] Las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0026] El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en la presente y tal como se entiende en la técnica, significa un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, de modo no taxativo, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad, disminución de la reaparición de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratar" y "tratamiento" también pueden significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Además de ser útiles como métodos de tratamiento, los métodos descritos en la presente pueden ser útiles para la prevención o profilaxis de la enfermedad.

[0027] Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos se pueden expresar o presentar en la presente en un formato de intervalo. Debe entenderse que dicho formato de intervalo se utiliza meramente por conveniencia y brevedad y, por lo tanto, debe interpretarse de manera flexible para incluir no solo los valores numéricos mencionados explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos comprendidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionara explícitamente. Como

ilustración, debe interpretarse que un intervalo numérico de "aproximadamente 0,01 a 2,0" incluye no solo los valores enumerados explícitamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, en este intervalo numérico se incluyen valores individuales tales como 0,5, 0,7 y 1,5, y subintervalos tales como de 0,5 a 1,7, 0,7 a 1,5 y de 1,0 a 1,5, etc. Además, dicha interpretación debe aplicarse independientemente de la amplitud del intervalo o las características que se describan. Además, se observa que todos los porcentajes están en peso, a menos que se especifique lo contrario.

[0028] Para comprender el alcance de la presente descripción, los términos "que incluye" o "que comprende" y sus derivados, tal como se usan en la presente, pretenden ser términos abiertos que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas indicados, pero no excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no indicados. Lo anterior también se aplica a palabras que tienen significados similares, como los términos "que incluye", "que tiene" y sus derivados. El término "que consiste" y sus derivados, tal como se usan en la presente, pretenden ser términos cerrados que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, enteros y/o etapas indicados, pero excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, enteros y/o etapas no indicados. Se pretende que el término "que consiste esencialmente en", tal como se usa en la presente, especifique la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas establecidos, así como aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas. Se entiende que la referencia a cualquiera de estos términos de transición (es decir, "que comprende", "que consiste" o "que consiste esencialmente") proporciona apoyo directo para el reemplazo de cualquiera de los otros términos de transición no utilizados específicamente. Por ejemplo, enmendar un término de "que comprende" a "que consta esencialmente de" encontraría apoyo directo debido a esta definición.

[0029] Tal como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar flexibilidad a un punto final de intervalo numérico al proporcionar que un valor dado puede estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final. El grado de flexibilidad de este término puede ser dictado por la variable particular y estaría dentro del conocimiento de los expertos en la técnica para determinar en función de la experiencia y la descripción asociada en la presente. Por ejemplo, en un aspecto, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ±10 % del valor numérico. En otro aspecto, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ±5 % del valor numérico. En un aspecto adicional, el grado de flexibilidad puede estar dentro de aproximadamente ±2 %, ±1 % o ±0,05 % del valor numérico.

[0030] En general, en la presente, el término "o" incluye "y/o".

[0031] Tal como se usa en la presente, una pluralidad de compuestos, elementos o etapas se pueden presentar en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas deben interpretarse como si cada miembro de la lista se identificara individualmente como un miembro separado y único. Por lo tanto, ningún miembro individual de dicha lista debe interpretarse como un equivalente de facto de cualquier otro miembro de la misma lista únicamente en función de su presentación en un grupo común sin indicaciones en contrario.

[0032] Además, determinadas composiciones, elementos, excipientes, ingredientes, trastornos, afecciones, propiedades, etapas o similares se pueden describir en el contexto de una modalidad o aspecto específico o en un párrafo o sección separado de la presente descripción. Se entiende que esto es meramente por conveniencia y brevedad, y cualquier descripción de este tipo es igualmente aplicable y está destinada a combinarse con cualquier otra modalidad o aspecto que se encuentre en cualquier parte de la presente descripción y reivindicaciones, que forman la solicitud y la invención reivindicada en la fecha de presentación. Por ejemplo, una lista de etapas de método, agentes activos, kits o composiciones descritas con respecto a un ODT, un ODF o SMEDDS o un método para tratar un determinado sujeto pretende y encuentra apoyo directo para modalidades relacionadas con composiciones, formulaciones, ODT, ODF, SMEDDS y métodos descritos en cualquier otra parte de la presente descripción, incluso si esas etapas de método, agentes activos, kits o composiciones no se vuelven a enumerar en el contexto o sección de esa modalidad o aspecto.

[0033] Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía de administración adecuada para la forma de dosificación que incluye, de modo no taxativo, por vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, transcutánea, subdérmica e intradérmica), transmucosa, mediante pulverización por inhalación, por vía tópica, rectal, parche o microparche, por vía nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son administrables por vía intravenosa y/o intraperitoneal. Las formas de dosificación adecuadas incluyen, de modo no taxativo, una forma líquida, una forma de gel, una forma semilíquida (por ejemplo, un líquido, tal como un líquido viscoso, que contiene algo de sólido), una forma semisólida (un sólido que contiene algo de líquido) y/o una forma sólida, por ejemplo. Simplemente a modo ilustrativo, se puede emplear una forma de comprimido, una forma de cápsula, una forma de alimento, una forma masticable, una forma no masticable, una forma de liberación lenta o sostenida, una forma de liberación no lenta o no sostenida (por ejemplo, forma de liberación inmediata) y/o similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo o dispersando los compuestos de la presente descripción en un excipiente líquido, tal como agua, solución salina,

dextrosa acuosa, glicerol o etanol, o como un SMEDDS. La composición también puede contener otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, portadores y sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes y agentes amortiguadores del pH.

[0034] Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intranasal, bucal o sublingual. En algunos aspectos, los métodos incluyen administrar composiciones farmacéuticamente aceptables en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En algunas modalidades, una formulación oral proporcionada se formula para liberación inmediata o liberación sostenida/retardada. En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, que incluye comprimidos, pastillas para chupar y pastillas. Un compuesto proporcionado también puede encontrarse en forma microencapsulada.

[0035] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación.

[0036] En algunos aspectos, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración intraperitoneal.

[0037] La presente descripción proporciona una ODT que contiene ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo agente. En algunos aspectos, el segundo agente puede ser una sal de magnesio, una sal de zinc, lisina, lecitina o una combinación de estos. En algunos aspectos, el ODT puede incluir además un componente adicional que incluye, de modo no taxativo, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido caprílico, ácido treónico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un ácido alfa-hidroxicarboxílico, aminoácido y sus sales de magnesio o zinc.

[0038] La presente descripción también proporciona un ODF que contiene ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo agente. En algunos aspectos, el segundo agente puede ser un compuesto que contiene magnesio, un compuesto que contiene zinc, una lisina (por ejemplo, L-lisina) o una sal de lisina (por ejemplo, HCl de lisina), lecitina o una combinación de estos. En algunos aspectos, el ODF puede incluir además un componente adicional que incluye, de modo no taxativo, ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído, un ácido alfa-hidroxicarboxílico, aminoácido y sus sales de magnesio o zinc.

[0039] En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 5 mg a 200 mg de ticagrelor, un enantiómero

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 1 mg a 90 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 4 mg a 60 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 4 mg a 50 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 5 mg a 50 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 5 mg a 40 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o 65 mg de ticagrelor, un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

[0040] En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 1 mg a 300 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 2 mg a 250 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 3 mg a 225 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 4 mg a 200 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 5 mg a 175 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 5 mg a 160 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 6 mg a 150 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 7 mg a 140 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 8 mg a 130 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 9 mg a 120 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 10 mg a 110 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 15 mg a 100 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 20 mg a 80 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 25 mg a 75 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 30 mg a 60 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 35 mg a 55 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene de 40 mg a 50 mg del segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF puede contener de 2 mg a 160 mg de lisina. En algunos aspectos, los segundos agentes están entre 10 % y 50 % en peso del peso total del ODT u ODF.

[0041] En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:0,1 a 1:100 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:0,3 a 1:80 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:0,5 a 1:70 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:0,8 a 1:60 con respecto al segundo agente. En algunos

aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:50 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:40 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:30 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:20 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:10 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:9 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:8 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:7 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:6 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:5 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:4 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:3 con respecto al segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:1 a 1:2 con respecto al segundo agente. En determinados aspectos, la ODT u ODF puede contener ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en una relación de 1:0,1 a 1:10, 1:0,4, 1:2 o 1:4 con respecto a la lisina.

[0042] En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene lisina o una sal de lisina como el segundo agente. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene lecitina como el segundo agente. En algunos aspectos, la ODT u ODF contiene una combinación de lisina y lecitina como el segundo agente.

[0043] En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene ticagrelor como una base libre o una sal de adición de ácido de ticagrelor. En algunos aspectos, la sal de adición de ácido de ticagrelor es cualquier sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, la sal de adición de ácido de ticagrelor incluye, por ejemplo, clorhidrato de ticagrelor, tartrato de ticagrelor, treonato de ticagrelor, glicerato de ticagrelor, citrato de ticagrelor o fumarato de ticagrelor.

[0044] En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene una o más sales de magnesio o compuestos de magnesio o sales de zinc o compuestos de zinc. En algunos aspectos, el ODT u ODF contiene un

bromuro, un yoduro o un complejo de compuestos de magnesio o zinc con ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído, un ácido alfa-hidroxicarboxílico, aminoácido y sus sales de magnesio o zinc. En algunos aspectos, el segundo agente o sal no es un compuesto que contiene treonato (por ejemplo, no es un treonato de magnesio). En algunos aspectos, el segundo agente o sal no es un compuesto que contiene estearato (por ejemplo, no es un estearato de magnesio).

[0045] Las ODT se producen típicamente como una forma unitaria única o un sistema de múltiples unidades en el que una pluralidad de partículas, cada una de las cuales contiene un ingrediente activo, se comprimen en una forma de dosificación única. Los métodos convencionales para fabricar ODT pueden dar como resultado comprimidos, que son blandos, friables e inadecuados para envasar en envases blíster o frascos típicos. Por lo tanto, el diseño de ODT como sistema de unidades múltiples, que son estables durante la fabricación y el almacenamiento y también tienen una friabilidad aceptable, sigue siendo un desafío.

[0046] Una composición farmacéutica puede estar en forma de un comprimido de desintegración oral (ODT), por ejemplo, un ODT comprimido. El término "comprimido de desintegración oral" como se usa en el presente documento se refiere a un comprimido que se desintegra sustancialmente en una cavidad oral de un sujeto que lo necesite dentro de menos de un cierto tiempo después de la administración. La desintegración se puede medir *in vitro* utilizando, por ejemplo, la prueba de desintegración USP <701>, que se incorpora a la presente mediante referencia. Además, "comprimido de desintegración oral" puede referirse a una pérdida de integridad estructural del comprimido después de la administración a la cavidad bucal de un sujeto cuando está en contacto con el tejido mucoso de la lengua, la mejilla y/o la boca. La tableta de desintegración oral se coloca típicamente en la lengua (administración lingual), lo que estimula la generación de saliva y mejora la desintegración de la composición. En algunos aspectos, la ODT puede contener una o más poblaciones de gránulos, perlas, sedimentos o polvo que contienen uno o más ingredientes activos y/o excipientes descritos en la presente.

[0047] Una composición farmacéutica de la presente descripción puede estar en forma de un ODF. Un ODF de acuerdo con la presente descripción se disuelve en aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 60 segundos en la boca de un sujeto humano, por ejemplo, dentro de 5 a 50 segundos, 10 a 40 segundos o 15 a 30 segundos. Un ODF de acuerdo con la presente descripción tiene alta flexibilidad, humectabilidad y no es irritante para la mucosa oral.

[0048] Un ODF de acuerdo con la presente descripción puede contener múltiples capas. Uno o más

ingredientes activos pueden estar contenidos en cada capa del ODF. En algunos aspectos, se pueden proporcionar uno o más polímeros, amortiguadores o ácidos en una o más capas del ODF de la presente descripción.

[0049] Un ODF de acuerdo con la presente descripción puede tener un espesor de 0,01 a 10 milésimas de pulgada. Un ODF de acuerdo con la presente descripción puede tener un espesor de 10 a 200 micrones.

[0050] Un ODF de acuerdo con la presente descripción puede tener regiones de diferentes velocidades de disolución. Un ODF de acuerdo con la presente descripción puede contener polímeros que incluyen, de modo no taxativo, etil celulosa, hidroxipropil etil celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, polímeros acrílicos, acetato de vinilo, poliésteres sulfonados de sodio, acrílicos carboxilados, polímero cruzado de trimetilpentanodiol/ácido adípico/glicerina, copolímero de poliglicerol-2-diisoestearato/IPDI, copolímero de acetato de vinilo carboxilado, terpolímeros de vinilpirrolicona/acetato de vinilo/alquilaminoacrilato, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de polivinilacetato, copolímero de ácido poli(etilacrilato metacrílico), goma laca, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, éster monoetílico de poli(metil vinil éter/ácido maleico), éster n-butílico de poli (metil vinil éter/ácido maleico), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), pululano, carboximetilcelulosa (CMC), pectina, almidón, acetato de polivinilo (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, propilparabeno sódico, metilparabeno sódico, crospovidona, Sodio de croscarmelosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, un polialquilenglicol, un óxido de polialquileno, un polietilenglicol (PEG), goma de xantano, goma de tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábiga, ácido poliacrílico, copolímero de metacrilato de metilo, polímero de carboxivinilo, polímeros de ácido acrílico y acrilato de alquilo C10-C30 reticulado con alil pentaeritritol, un almidón, celulosa microcristalina, amilosa, almidón con alto contenido de amilosa, almidón con alto contenido de amilosa hidroxipropilado, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levano, elisano, colágeno, gelatina, zeína, gluten, aislado de proteína de soja, estearil fumarato de sodio, aislado de proteína de suero, caseína, plastificantes, agentes edulcorantes y saborizantes, agentes colorantes, agentes estimulantes de saliva y agentes espesantes. Los materiales poliméricos están presentes en cantidades que varían de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99 %, por ejemplo, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 40 % a aproximadamente 65 %. El peso molecular de los materiales poliméricos puede variar de aproximadamente 1.000 a 900.000, más específicamente de aproximadamente 5.000 a 600.000, de 7.000 a 400.000, de 10.000 a 200.000, de 12.000 a 100.000 o de 15.000 a 80.000. El ODT u ODF

también puede contener uno o más solventes. Los solventes incluyen, de modo no taxativo, un solvente orgánico o inorgánico, un solvente orgánico polar, un solvente orgánico no polar, agua, un alcohol, cloruro de metileno o un alcohol de azúcar. En algunos aspectos, un alcohol de azúcar puede incluir alitol, arabitol, dextrosa, dulcitol, eritritol, galactitol, glicol, glicerol, iditol, isomalta, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, treitol, xilitol y combinaciones de estos. Los plastificantes pueden incluir, de modo no taxativo, benzoato de bencilo, clorobutanol, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, triacetina y citrato de trietilo. Los ingredientes opcionales adicionales pueden incluir modificadores del sabor, tales como saborizantes, edulcorantes y agentes enmascaradores del sabor; colorantes; poliglicoles, tales como polietilenglicol, propilenglicol y glicerol; agentes quelantes para prevenir la oxidación tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); rellenos tales como sorbitol, manitol, sucrolosa, lactitol, eritritol, maltitol, lactosa, sacarosa, xilitol, sílice, un dextrato, glucosa, fructosa, sacarina y sus diversas sales tales como la sal de sodio; edulcorantes dipéptidos tales como aspartamo; compuestos de dihidrochalcona, glicirricina, Stevia Rebaudiana (esteviósido), derivados de cloro de sacarosa tales como sucralosa, alcoholes de azúcar, azúcares y trehalosa, y emulsionantes tales como modificadores de superficie y liberación que incluyen, de modo no taxativo, aceites de ricino, alcohol cetílico y aceites vegetales hidrogenados. Los edulcorantes pueden incluir, de modo no taxativo, sales de sacarina solubles (por ejemplo, sales de sodio y calcio); la forma de ácido libre de sacarina; sales de ciclamato; aspartamo; y las sales de potasio, calcio, sodio y amonio de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido.

[0051] Una composición farmacéutica puede estar en forma de un SMEDDS administrado por vía oral para aumentar la biodisponibilidad de fármacos o composiciones farmacéuticas poco solubles en agua. La formulación de SMEDDS generalmente incluye una emulsión que incluye un material oleoso o lipídico, un tensioactivo y un cotensioactivo hidrófilo. Un fármaco o producto farmacéutico poco soluble en agua se emulsiona en la formulación de excipiente automicroemulsionante, aumentando así la biodisponibilidad in vivo del fármaco o formulación farmacéutica. Además, los fármacos poco solubles en agua, como ticagrelor, se pueden tratar de acuerdo con la presente invención y luego se pueden utilizar en combinación con otros fármacos y/o ingredientes farmacéuticos que pueden o no ser poco solubles en agua.

[0052] Las composiciones farmacéuticas de SMEDDS de la invención se pueden formular para administración oral de ticagrelor, por ejemplo, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, cápsulas o jarabes duros o blandos rellenos (50-300 mg de ticagrelor/ml) o polvos o gránulos preparados, trociscos, comprimidos o pastillas. Los portadores o aditivos farmacéuticamente aceptables para la formulación en formulaciones tales como comprimidos y cápsulas incluyen aglutinantes tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, celulosa o gelatina; excipientes tales como

fosfato dicálcico; desintegrantes tales como almidón de maíz o almidón de batata; deslizantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil fumarato de sodio.

[0053] La fase oleosa de la formulación automicroemulsionante incluye uno o más lípidos o glicéridos que contienen compuestos tales como glicéridos de ácido caprílico / cáprico, pero también puede incluir otros compuestos de fase oleosa adecuados, por ejemplo, polioxilglicéridos, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos, derivados de propilenglicol y monooleato de glicerilo.

[0054] Los tensioactivos o agentes emulsionantes adecuados utilizados en la formulación auto-microemulsionante de la presente invención incluyen derivados de aceite de ricino de polioxietileno, glicéridos de caprilocaproil macrogol, derivados de sorbitán, éteres de alquilo de polioxietileno, ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y otros tensioactivos adecuados, por ejemplo, sulfonatos/sulfatos de cadena de alquilo larga tales como sulfonato de dodecilbenceno de sodio, lauril sulfato de sodio y sulfosuccinato de dialquilo de sodio, sales de amonio cuaternario, alcoholes grasos tales como laurilo, cetilo y esterilo, ésteres de glicerilo, ésteres de ácidos grasos y derivados de polioxietileno de estos.

[0055] Los cosurfactantes adecuados para su uso con la formulación de excipiente autoemulsionante de la presente invención pueden contener uno o más seleccionados del grupo que consta de tetraglicol, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter y polietilenglicol y alcoholes de longitud de cadena intermedia tales como hexanol, pentanol y octanol que se sabe que reducen la interfaz aceite/agua y permiten la formulación espontánea de la emulsión.

[0056] El método para elaborar un sistema de administración de fármacos para aumentar la biodisponibilidad de un fármaco y/o ingrediente o formulación farmacéutica emulsionando el fármaco con la formulación de excipiente auto-microemulsionante de la presente invención incluye las etapas de solubilizar ticagrelor e ingredientes adicionales en una mezcla de tensioactivo, cosurfactante y aceite. La emulsión se puede agregar a una forma de dosificación adecuada tal como gotas líquidas, cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras y dejar enfriar.

[0057] Las proporciones relativas de tensioactivo y cosurfactante en la formulación automicroemulsionante de la presente invención pueden influir en las propiedades de solubilización y disolución de la formulación. En algunos aspectos, la composición de emulsión puede contener aproximadamente 10 a 50 % en peso de aceite, 5 a 80 % en peso de tensioactivo y 5 a 80 % en peso del cotensioactivo en función del peso total de la composición de emulsión y el sistema de suministro de fármaco autoemulsionante caracterizado por que contiene una composición de emulsión y ticagrelor en una relación en peso de 15:1 a 3:1.

[0058] Las formulaciones sólidas de la presente descripción son apetecibles, por ejemplo, tienen propiedades organolépticas aceptables tales como buen sabor y sensación en la boca para mantener

el cumplimiento o la adherencia del paciente al régimen de dosificación, mientras que también proporcionan las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad descritas para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Los componentes de enmascaramiento del sabor pueden inhibir o retrasar la liberación del fármaco y disminuir la solubilidad del fármaco, proporcionando así propiedades farmacocinéticas inaceptables. Por el contrario, los componentes de la formulación que promueven la liberación rápida pueden dar como resultado propiedades indeseables de sabor o sensación en la boca. Por consiguiente, una formulación de ODT u ODF sólida aceptable debe equilibrar estas características contradictorias para proporcionar una composición de desintegración rápida aceptable (por ejemplo, de sabor enmascarado) con una farmacocinética aceptable.

[0059] En algunas modalidades, las formas de dosificación oral de la presente descripción pueden contener al menos uno de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carragenina, polietilenglicol, alcohol polivinílico o una mezcla o combinación de estos. Los ODT pueden contener un núcleo, un subrecubrimiento y/o un recubrimiento

[0060] En algunos aspectos, los ingredientes activos están encapsulados, por ejemplo, en una matriz, capa, polímero, región formadora de gel y/o gel. La estabilización se puede proporcionar de modo que los niveles de impurezas cuando se miden después de colocar el comprimido de desintegración oral en condiciones de almacenamiento acelerado a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante 1-3 meses estén por debajo de las especificaciones farmacéuticamente aceptables requeridas, por lo que son adecuados para uso comercial

[0061] En algunas modalidades, la ODT se produjo mezclando el ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este con el segundo agente activo en una solución o suspensión líquida, se cargó en un molde y se liofilizó. En algunos aspectos, la ODT u ODF de la presente descripción se produce de forma aséptica. En algunos aspectos, el ODT u ODF de la presente descripción se esteriliza de forma terminal.

[0062] En algunas modalidades, el ODT se puede recubrir con un recubrimiento. En determinadas modalidades, el recubrimiento entérico aplicado a los núcleos comprende uno o más de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), ftalato de acetato de polivinilo, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa (CAP), goma laca, ácido polimetacrílico, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietileno, acrilato de polietileno o una mezcla o combinación de estos, donde cada posibilidad representa un aspecto separado. En diversas modalidades, la pluralidad de núcleos se recubre adicionalmente con un subrecubrimiento como una subcapa para el recubrimiento entérico y/o un recubrimiento que comprende un polímero entérico inverso como una sobrecapa para el recubrimiento entérico. Cada posibilidad representa una modalidad separada. En modalidades particulares, el subrecubrimiento

aplicado a los núcleos comprende uno o más de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, alcohol polivinílico o una mezcla o combinación de estos, donde cada posibilidad representa un aspecto separado.

[0063] En algunas modalidades, el ODT de la presente invención incluye un polímero soluble en agua, una combinación de dos o más polímeros solubles en agua o una combinación de un polímero soluble en agua y un polímero insoluble o poco soluble en agua. Los polímeros solubles en agua que se pueden usar en las formulaciones de disolución oral de la presente invención incluyen, de modo no taxativo, derivados de celulosa, polímeros sintéticos, poliacrilatos y gomas naturales. Por ejemplo, los polímeros solubles en agua utilizados en las formulaciones de disolución oral de la presente invención pueden incluir, de modo no taxativo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, amilosa, dextrano, caseína, pululano, gelatina, pectina, agar, carragenina, goma xantana, tragacanto, goma guar, goma arábiga, goma arábiga, polietilenglicol, óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ciclodextrina, polímeros de carboxivinilo, alginato de sodio, ácido poliacrílico, metacrilato de metilo o mezclas de estos.

[0064] En modalidades particulares, la concentración del polímero soluble en agua en la formulación puede ser de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % (en peso) o entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 80 % (en peso). Los polímeros anteriores se pueden usar para recubrir la ODT. El recubrimiento puede funcionar como una barrera de enmascaramiento del sabor (es decir, sobre las partículas del fármaco contenido dentro del ODT), y también puede proteger los componentes de la degradación atmosférica y mejorar la apariencia. En el caso de que este recubrimiento pueda retardar la desintegración, también se pueden incluir agentes de desintegración rápida en la composición. Se conoce el uso de agentes disgregantes tales como almidón seco, alginato de sodio, lactosa, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina y similares en el núcleo del comprimido o mezcla de granulación de una formulación de comprimido tragable. Dichos elementos se pueden utilizar en combinación con recubrimientos poliméricos para mejorar la desintegración. Además, cualquiera de los agentes de desintegración conocidos en la técnica se puede usar para mejorar la desintegración de ODT y la disolución de ticagrelor y el segundo agente cuando se recubren con polímeros.

[0065] Un ODT comprimido puede incluir un desintegrante, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 25 % en peso de un peso total de comprimido. En determinadas modalidades, la ODT puede contener uno o más excipientes adicionales. Dichos excipientes se pueden seleccionar del grupo que consta de un aglutinante, un relleno, un diluyente, un tensioactivo, un deslizante, un lubricante, un plastificante, un agente antiadherente, una sustancia

alcalina, un agente potenciador de la tonicidad, un agente humectante, una sustancia amortiguadora, un conservante, un agente aromatizante, un opacificante, un colorante, un antioxidante o una mezcla o combinación de estos en una cantidad de no más de aproximadamente 50 % en peso del peso total del comprimido.

[0066] Un excipiente puede ser un agente de distribución, por ejemplo, SiO_2 coloidal, sílice pirógena, tierra de diatomeas, caolín, talco y/o trisilicato de aluminio y magnesio.

[0067] Los ejemplos adecuados de lubricantes incluyen, de modo no taxativo, talco, estearil fumarato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, behenato de glicerilo y monoestearato de glicerilo. El lubricante preferido para la composición de la presente invención es estearil fumarato de sodio o estearato de magnesio o una combinación de estos. En algunos aspectos, uno o más lubricantes pueden incluirse en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 5 % en peso de la forma de dosificación sólida de la presente descripción.

[0068] Los compuestos efervescentes opcionales incluyen compuestos que desprenden gas. Por ejemplo, el gas se puede desprender por medio de una reacción química entre la fuente de ácido soluble, un monohidrogenocarbonato alcalino u otra fuente de carbonato y agua y/o saliva en la boca. El gas producido por dicha reacción química puede ser dióxido de carbono. La fuente de ácido puede ser cualquiera que sea segura para el consumo humano y puede incluir ácidos comestibles, tales como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico y similares. La fuente de carbonato incluye sales sólidas secas de carbonato y bicarbonato, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio y similares. El par efervescente preferido para la presente invención es ácido cítrico (anhidro)/hidrogenocarbonato de sodio. En algunos aspectos, uno o más compuestos efervescentes pueden incluirse en una cantidad de aproximadamente 1 a 30 % en peso de la forma de dosificación sólida de la presente descripción.

[0069] En algunas modalidades, las formulaciones de disolución oral de acuerdo con la presente invención pueden incluir tensioactivos que incluyen, de modo no taxativo, docusato de sodio, éter de polioxietileno, un poloxámero, polisorbatos (Tween), monoestearato de glicerilo, estearatos de polioxietileno, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán y combinaciones de estos. Si está presente, el tensioactivo puede incluirse en la formulación de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, por ejemplo, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 % (en peso). En algunas modalidades, los tensioactivos pueden incluirse en el recubrimiento. En algunas modalidades, los tensioactivos se pueden utilizar como un agente de aumento de la compresibilidad. Un experto en la técnica, con el beneficio de la presente descripción, entenderá que pueden incluirse otros componentes para mejorar una o más propiedades de la formulación. Por ejemplo, las formulaciones de disolución oral de acuerdo

con la presente invención pueden incluir agentes disgregantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes amortiguadores o agentes colorantes.

[0070] En algunos aspectos, un antiadherente o deslizante de la presente descripción puede incluir talco, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio amorfo y silicato de calcio. En algunos aspectos, se pueden utilizar compuestos antiadherentes y deslizantes en una cantidad de aproximadamente 0,1-5 % en peso.

[0071] En algunos aspectos, las formulaciones de disolución oral de la presente invención pueden comprender un agente emulsionante como excipiente. Como se usa en la presente, los agentes emulsionantes incluyen tanto solubilizantes como agentes humectantes. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, ésteres de sorbitán, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, monoestearato de glicerilo, éteres de alquilo de polioxietileno, estearatos de polioxietileno, poloxámero, derivados de aceite de ricino de polioxietileno (Cremophor), aceites vegetales hidrogenados, sales biliares, polisorbatos, etanol o combinaciones de estos. El agente emulsionante puede mejorar la compresibilidad durante el proceso de granulación húmeda durante la fabricación.

[0072] En algunas modalidades, las formulaciones de desintegración oral o SMEDDS de la presente invención pueden comprender un agente edulcorante o saborizante. En general, cualquier agente saborizante o edulcorante natural o sintético conocido en la técnica se puede usar en las formulaciones de desintegración o disolución oral de la presente invención. Por ejemplo, los agentes edulcorantes o aromatizantes incluyen, de modo no taxativo, aceites esenciales, extractos solubles en agua, azúcar, monosacáridos, oligosacáridos, aldosa, cetosa, dextrosa, maltosa, lactosa, glucosa, fructosa, sacarosa, manitol xilitol, D-sorbitol, eritritol, pentitol, hexitol, malitol, acesulfamo de potasio, talina, glicirricina, sucralosa, aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, formiato de eugenilo, aromatizantes de aldehído y combinaciones de estos.

[0073] El desintegrante o "agente desintegrante" que se puede emplear como composiciones de la invención se puede definir como cualquier material que sea capaz de acelerar en un grado medible la desintegración/dispersión de una composición de la invención. Por lo tanto, el desintegrante puede proporcionar un tiempo de desintegración in vitro de aproximadamente 30 segundos o menos, medido de acuerdo con, por ejemplo, el método de prueba de desintegración estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) (ver la Guía de la FDA para la Industria: Tabletas de desintegración oral; diciembre de 2008). Esto se puede lograr, por ejemplo, al ser el material capaz de hincharse, absorber y/o deformarse cuando se coloca en contacto con agua y/o mucosa (por ejemplo, saliva), lo que hace que las formulaciones de comprimidos se desintegren cuando se humedecen. Los desintegrantes adecuados (como se define, por ejemplo, en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6°

ed. (2009)) incluyen derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), HPC de baja sustitución, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, goma de celulosa modificada; derivados de almidón tales como almidón moderadamente reticulado, almidón modificado, almidón de hidroxipropilo y almidón pregelatinizado; y otros desintegrantes tales como alginato de calcio, alginato de sodio, ácido algínico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, docusato de sodio, goma guar, silicato de aluminio y magnesio, polacrilina de potasio y polivinilpirrolidona. Se pueden usar combinaciones de dos o más desintegrantes. Los desintegrantes incluyen los llamados "superdisgregantes" (como se define, por ejemplo, en Mohanachandran et al, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 6, 105 (2011)), tales como polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de almidón de sodio, silicato de calcio y croscarmelosa de sodio. Se pueden usar combinaciones de dos o más superdisgregantes. Los disgregantes también se pueden combinar con superdisgregantes en las composiciones de la invención. Los disgregantes y/o superdisgregantes se emplean preferentemente en una cantidad (por ejemplo, total) de entre 0,5 y 15 % en peso en función del peso total de una composición, por ejemplo, de 1 a 8 %, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 % (por ejemplo, aproximadamente 5 %, tal como aproximadamente 4 %) en peso.

[0074] En algunas modalidades, las formulaciones de desintegración oral de la presente invención pueden comprender un ácido débil o partículas que comprenden materiales formadores de amortiguadores débilmente ácidos. Los materiales formadores de amortiguador débilmente ácido incluyen materiales que, cuando se proporcionan en una composición de la invención, proporcionan un sistema amortiguador débilmente ácido cuando la composición se disuelve en agua y/o saliva (por ejemplo, en el sitio de administración de las composiciones de la invención), lo que permite la provisión de un pH de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,5 (por ejemplo, aproximadamente 6,25), y están presentes en una cantidad suficiente para permitir el mantenimiento del pH dentro de este intervalo durante un período de tiempo apropiado (por ejemplo, aproximadamente 30 segundos, tal como aproximadamente 1 minuto) a aproximadamente 3 minutos (por ejemplo, aproximadamente 2 minutos, tal como aproximadamente 1,5 minutos) para facilitar la disolución de, particularmente, el ticagrelor y el segundo agente, y/o la absorción de ticagrelor y el segundo agente a través de la mucosa oral a partir de entonces. El material débilmente ácido comprende un ácido débil que es seguro para el consumo humano, por ejemplo, un ácido alimentario, tal como ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido caprílico, ácido succínico, ácido láctico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, cloruro de amonio, preferentemente ácido tartárico y, más preferentemente, ácido cítrico, o una combinación de dichos ácidos.

[0075] Los tamaños de partícula de los materiales que forman amortiguadores débilmente ácidos o

débilmente ácidos están en el intervalo de aproximadamente 1 pm y aproximadamente 10.000 pm. Las cantidades adecuadas de materiales débilmente ácidos que permiten el mantenimiento del pH dentro de los intervalos mencionados anteriormente después de la administración oral como se describió anteriormente en el presente documento están en el intervalo de al menos aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de la formulación total. Las cantidades totales adecuadas de materiales formadores de amortiguador débilmente ácido que permiten el mantenimiento del pH dentro de los intervalos mencionados anteriormente después de la administración oral como se describió anteriormente en el presente documento están en el intervalo de al menos aproximadamente 1 % a aproximadamente 15 % en peso de la formulación total.

[0076] En diversas modalidades, el comprimido de desintegración oral tiene una dureza de aproximadamente 20 N a aproximadamente 100 N y una friabilidad de 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, 0,4 %, 0,3 % o 0,2 % o menos. En otras modalidades, la ODT se desintegra sustancialmente en una cavidad oral de un sujeto que lo necesite en menos de aproximadamente 20, 15, 10, 5, 1, 0,5 minutos después de la administración. La desintegración se puede medir in vitro usando, por ejemplo, la prueba de desintegración USP <701>.

[0077] En algunos aspectos, la ODT u ODF o SMEDDS libera al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % del ticagrelor o sal farmacéuticamente aceptable de este en 5, 10, 15 o 20 minutos mediante el uso de una prueba de disolución estándar. Por ejemplo, la disolución se puede medir con un aparato de disolución USP 2 (paletas) usando un medio de disolución adecuado, por ejemplo, agua a pH 7,0, amortiguador de fosfato pH 6,8 (50 mM) o saliva humana simulada a pH 6,8. El volumen puede ser de 500 mL. La temperatura puede ser de 37,0 ± 0,5 °C. La velocidad puede ser de 50 rpm. El tiempo total de disolución se puede muestrear a los 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120, 360, 480, 720 y 960 minutos.

[0078] En algunos aspectos, la ODT u ODF o SMEDDS libera al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % del compuesto o sal de magnesio o cinc en 5, 10, 15 o 20 minutos mediante el uso de una prueba de disolución estándar.

[0079] En algunos aspectos, la ODT u ODF o SMEDDS libera al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % del compuesto o sal de magnesio o cinc en 5, 10, 15 o 20 minutos usando un fluido de saliva simulado a pH de aproximadamente 6,8.

[0080] En algunos aspectos, aproximadamente 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 % o más de la concentración máxima de ticagrelor y aproximadamente 50 % o más de la concentración máxima

del segundo agente activo se absorben *in vivo en* el plasma de un sujeto humano dentro de 1 hora después de la administración. En algunos aspectos, aproximadamente 70, 75, 80, 85 % o más de la concentración máxima de ticagrelor y aproximadamente 70 % de la concentración máxima del segundo agente activo se absorben in vivo en el plasma circulante de un sujeto humano dentro de las 6 horas posteriores a la administración. En algunos aspectos, aproximadamente 80, 85, 90, 95 % o más de la concentración máxima de ticagrelor y aproximadamente 80 % o más de la concentración máxima del segundo agente activo se absorben in vivo en el plasma circulante de un sujeto humano dentro de las 8 horas posteriores a la administración. En algunos aspectos, una ODT u ODF de la presente descripción proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de ticagrelor al cerebro de un sujeto dentro de 1 hora de la ingestión oral por parte del sujeto.

[0081] En algunos aspectos, al menos 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o más del ticagrelor y/o segundo agente en la ODT u ODF o SMEDDS se absorbe a través de la mucosa oral (por ejemplo, sub o supralingual o bucal).

[0082] La presente descripción proporciona una ODT u ODF o SMEDDS que tiene una estructura y propiedades físicas adecuadas para minimizar el metabolismo hepático, el metabolismo gastrointestinal, administrar una dosis más consistente al cerebro y evitar los efectos cardíacos de ticagrelor. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un método para administrar por vía transmucosa. La presente descripción proporciona un ODT u ODF o SMEDDS que tiene propiedades físicas tales que los compuestos activos se absorben rápidamente y pasan directamente al torrente sanguíneo. Por consiguiente, la ODT y la ODF o SMEDDS de la presente descripción pueden pasar el fármaco rápidamente al cerebro del sujeto en lugar de a través de la descomposición gástrica y el metabolismo hepático.

[0083] En algunos aspectos, el ODT u ODF o SMEDDS tiene una relación de absorción de agua de al menos 40 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o superior. En algunos aspectos, el ODT u ODF tiene un tiempo de humectación de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o 65 segundos.

[0084] En algunos aspectos, el ODT u ODF tiene una resistencia a la tracción de 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 N/cm^2 o superior. En algunos aspectos, el ODT u ODF tiene una porosidad de 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 % o superior.

[0085] En algunos aspectos, el ODT tiene una dureza de 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 N o superior. En algunos aspectos, el ODT tiene un espesor de 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 o 3 mm. En algunos aspectos, el ODT u ODF tiene un peso total de comprimido de 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

[0086] Con el fin de proporcionar dichas propiedades físicas, la ODT y la ODF de la presente descripción contienen una combinación de ingredientes que maximiza la solubilidad del ticagrelor en

la cavidad oral. Si bien los compuestos tales como magnesio, zinc, lisina y lecitina pueden disminuir la solubilidad de ticagrelor, la presente descripción proporciona ODT y ODF que tienen estructuras y componentes que proporcionan una alta solubilidad de ticagrelor y un buen sabor y sensación en la boca satisfactorios para mantener el cumplimiento o la adherencia del paciente al régimen de dosificación, al tiempo que proporciona las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad descritas para proporcionar el efecto terapéutico deseado. En algunos aspectos, la ODT u ODF tiene un pH de 5,5 a 7. por ejemplo, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 o 7,0 cuando se disuelve en la cavidad oral de un ser humano, en agua desionizada o en saliva humana simulada.

[0087] En algunos aspectos, la presente descripción incluye un uso o método para tratar a un sujeto que tiene un Trastorno del Espectro Autista, una discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad, falta de atención o síndrome del X Frágil mediante la administración de ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la presente descripción solo o en combinación con un segundo agente de la presente descripción. El ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este se puede coadministrar con el segundo agente. La coadministración puede incluir cualquier manera adecuada de administrar el ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este con el segundo agente. En algunos casos, los compuestos están presentes en la misma forma de dosificación o en la primera y segunda formas de dosificación que se administran al mismo tiempo. En algunos casos, la primera forma de dosificación se administra después de la segunda forma de dosificación, o la segunda forma de dosificación se administra después de la primera forma de dosificación. En algunos casos, la primera y segunda formas de dosificación se administran en secuencia alterna. En algunos aspectos, la presente descripción incluye un uso o método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno del espectro autista, una discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad, falta de atención o síndrome de X frágil mediante la administración de un ODT u ODF o SMEDDS de la presente descripción. En un aspecto, la cantidad en peso de ticagrelor que se administrará por día de acuerdo con los métodos de la presente descripción es inferior a la de los regímenes de ticagrelor convencionales, por ejemplo, inferior a 180 mg/día, inferior a 120 mg/día, inferior a 100 mg/día, inferior a 90 mg/día, inferior a 80 mg/día, inferior a 60 mg/día, inferior a 40 mg/día, inferior a 30 mg/día, inferior a 20 mg/día o inferior a 10 mg/día. En algunos aspectos, la presente descripción incluye métodos de coadministración de ticagrelor con ácido acetilsalicílico. En algunos aspectos, la coadministración implica 5 mg a 300 mg, 10 a 280 mg, 20 a

260 mg, 30 a 250 mg, 40 a 200 mg, 50 a 180 mg, 60 a 160 mg, 70 a 150 mg, 80 a 140 mg, 90 a 130 mg, 75 a 100 mg o menos de 100 mg de ácido acetilsalicílico.

[0088] En algunos aspectos, los métodos de la presente descripción disminuirán los problemas de comportamiento en la Lista de verificación de comportamiento aberrante (ABC-C). El ABC-C es una lista de verificación de comportamiento global que mide los efectos de las drogas y otros tratamientos en personas con discapacidades del desarrollo. Se compone de cinco subescalas, que incluyen irritabilidad, letargo, habla inapropiada, hiperactividad y estereotipia, basadas en 58 elementos que describen diversos problemas de comportamiento.

[0089] En algunos aspectos, los métodos de la presente descripción presentarán problemas de comportamiento en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI). El psiquiatra del estudio utiliza el CGI para juzgar la condición clínica general en relación con el valor inicial utilizando la misma escala que el CGI-S. El psiquiatra del estudio calificará la mejora desde el valor inicial. El CGI consta de una escala subjetiva de 7 puntos que evalúa los síntomas. En esta escala, las puntuaciones de 1, 2 y 3 representan normal, cierta presencia de síntomas y comportamiento leve, respectivamente. Una puntuación de 4 representa un comportamiento moderado. Las puntuaciones de 5, 6 y 7 representan un comportamiento marcado, grave y entre los más graves, respectivamente.

[0090] En algunos aspectos, los métodos de la presente descripción presentarán problemas de comportamiento en la Escala de Agresión Abierta Modificada (IBR-MOAS). El IBR-MOAS es un cuestionario que incluye 5 tipos de agresión (agresión verbal hacia uno mismo y hacia los demás, agresión física hacia los objetos, hacia uno mismo y hacia los demás) con cuatro niveles de gravedad para cada tipo de agresión. Solo se utilizará la sección que evalúa los 5 tipos de agresión para las evaluaciones repetidas: Agresión verbal hacia los demás, Agresión verbal hacia uno mismo, Agresión física contra otras personas, Agresión física contra objetos, Agresión física contra uno mismo. La frecuencia de ocurrencia de cada ítem es la siguiente: 0 = Nunca (nunca sucede); 1 = Rara vez (promedia de una vez al año a una vez al mes); 2 = A veces (promedia de varias veces al mes a varias veces a la semana); 3 = A menudo (promedia de una vez al día a varias veces al día); y U (solía suceder, pero no el año pasado).

[0091] En algunos aspectos, los métodos de la presente descripción presentarán problemas de comportamiento en las medidas de Preguntas sobre la función de comportamiento (QABF). El QABF es una evaluación indirecta de la función conductual para personas con discapacidades del desarrollo. Contiene 25 artículos. El QABF arroja cinco categorías de funciones conductuales: Acceso a la atención, escape de las demandas, físico, acceso a lo tangible y no social (es decir, sensorial o mantenido automáticamente). Cada pregunta se califica con descriptores de frecuencia de Nunca, Rara vez, Algunos y Frecuentemente. Se aprueba una función si la puntuación para una función en

particular es igual o superior a 4 puntos o más.

[0092] En determinados aspectos, la pauta posológica específica implica administrar la composición farmacéutica para lograr o mantener un nivel plasmático de ticagrelor en un intervalo de aproximadamente 50-1000 ng/mL, 100-800 ng/mL, aproximadamente 120-700 ng/mL, aproximadamente 140-600 ng/mL, aproximadamente 160-520 ng/mL, aproximadamente 180-500 ng/mL, aproximadamente 200-480 ng/mL, aproximadamente 220-460 ng/mL, aproximadamente 240-420 ng/mL, aproximadamente 260-400 ng/mL o aproximadamente 500 ng/mL, aproximadamente 530 ng/mL, aproximadamente 560 ng/mL, aproximadamente 580 ng/mL, aproximadamente 600 ng/mL o aproximadamente 620 ng/mL. En algunos aspectos, el nivel de dosis está dirigido a alcanzar niveles plasmáticos de 1-1000 ng/ml, 2 horas después de la administración. En algunos aspectos, el ticagrelor o la sal farmacéuticamente aceptable de este de modo que se mantenga un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 50-300 ng/mL durante al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas. En algunos aspectos, el ticagrelor o la sal farmacéuticamente aceptable de este de modo que se mantenga un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 30-50 ng/mL durante al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas.

[0093] La dosificación oral de ticagrelor en humanos mayores de 18 años es de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o 200 mg, por ejemplo, de 60 a 180 mg de ticagrelor, por ejemplo, una o dos veces al día. En algunos aspectos, la pauta posológica puede aumentarse a intervalos semanales de acuerdo con la respuesta

[0094] Para los humanos de 18 años o menos, las dosis pueden estar en un intervalo de peso corporal de 0,1-3mg/kg una, dos, tres o cuatro veces al día.

[0095] Un método para administrar de forma segura la combinación de la presente descripción a un sujeto puede incluir medir el electrocardiograma, el pulso y la presión arterial del sujeto antes, durante y/o después de la administración. Además, un método para administrar de forma segura la combinación de la presente descripción a un sujeto puede incluir medir los niveles de enzimas hepáticas mientras se continúa con la administración de la combinación. En determinados aspectos, se pueden tomar medidas para proteger el riñón, el hígado, los intestinos o el corazón si los niveles de enzimas hepáticas son anormales, por ejemplo, debido a elevaciones transaminasas transitorias. En algunos casos, el método incluye, además, la etapa preliminar de medir los niveles de enzimas hepáticas del sujeto antes de la administración. Esto se puede hacer para establecer un nivel basal de enzimas hepáticas. El método también puede incluir medir los niveles de enzimas hepáticas en períodos de tiempo específicos después de comenzar la etapa de administración. En algunas modalidades, los niveles de enzimas hepáticas del sujeto se pueden monitorear a intervalos de 4 horas, intervalos de 6 horas, intervalos de 8 horas, intervalos de 12 horas, intervalos de 24 horas, etc. De

manera alternativa, los niveles se pueden verificar a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 84 horas, aproximadamente 96 horas, aproximadamente 108 horas, aproximadamente 120 horas, aproximadamente 132 horas, aproximadamente 154 horas, aproximadamente 168 horas, el día en que se da de alta al sujeto, o una combinación de estos.

[0096] Ejemplo 1:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	10
Gelatina (mg)	40
Manitol (mg)	20
Tartrato de magnesio (mg)	10
Agua purificada	c.s. a 250 µl

1) Disolver la gelatina y otros ingredientes en agua purificada con agitación a 200 - 500 rpm.

2) Completar el volumen final de la solución con agua purificada.

3) Mezclar la solución con agitación de 200 a 500 rpm durante otros 15 min.

4) Dosificar la solución en cada cavidad de las láminas de blíster preformadas (preferiblemente usando una pipeta dispensadora).

5) Congelar los blísteres llenos a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 ° C.

6) Liofilizar las ampollas en un liofilizador.

7) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secos en la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blíster para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado

8) Sellar el blíster con una lámina de tapa y punzón en los blísteres finales.

[0097] Ejemplo 2:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	10
Gelatina (mg)	40
Manitol (mg)	20
Metilparabeno sódico (mg)	10
Propilparabeno sódico (mg)	10
Glicerato de zinc (mg)	5
Aspartamo (mg)	2

Agua purificada	c.s. a 250 µl

1) Disolver la gelatina y otros ingredientes en agua purificada con agitación a 200 - 500 rpm.

2) Completar el volumen final de la solución con agua purificada.

3) Mezclar la solución con agitación de 200 a 500 rpm durante otros 15 min.

4) Dosificar la solución en cada cavidad de las láminas de blíster preformadas (preferiblemente usando una pipeta dispensadora).

5) Congelar los blísteres llenos a una temperatura en el intervalo de -20 a -110 ° C.

6) Liofilizar las ampollas en un liofilizador.

7) Colocar la lámina de blíster que contiene liofilizados secos en la banda portadora perforada de la máquina de envasado de blíster para transportar las láminas de blíster a través de la estación de sellado de la máquina de envasado

8) Sellar el blíster con una lámina de tapa y punzón en los blísteres finales.

[0098] Ejemplo 3:

Ingredientes	Peso (mg)
Ticagrelor	10
Avicel® PH 102	50
Lactosa seca pulverizada	110
Glicolato de almidón de sodio	4
Crospovidona	4
Croscarmelosa de sodio	4
L-lisina	10
Talco	10
Aspartamo	10

[0099] Mezcle los ingredientes en la formulación y comprima en tabletas cada una con 5 mm de diámetro y 2-3 mm de espesor mediante una máquina de tableteado de un solo golpe con una dureza entre 3 y 5 kg. La composición mezclada a fondo se comprime en tabletas simples.

[0100] Ejemplo 4:

Ingredientes	Peso (mg)
Ticagrelor	10
Avicel® PH 102	50
Lactosa seca pulverizada	100

Glicolato de almidón de sodio	4
Crospovidona	4
Croscarmelosa de sodio	4
Glicerato de magnesio	10
Lecitina	10
Talco	10
Aspartamo	10

[0101] Mezcle los ingredientes en la formulación y comprima en tabletas cada una con 5 mm de diámetro y 2-3 mm de espesor mediante una máquina de tableteado de un solo golpe con una dureza entre 3 y 5 kg. La composición mezclada a fondo se comprime en tabletas simples.

[0102] Ejemplo 5:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	70
Pululano (mg)	400
Propilenglicol (ml)	0,25
Polivinilpirrolidona (mg)	100
Ácido cítrico (mg)	200
Tartrato de magnesio (mg)	40
Agua purificada (ml)	20

[0103] El ticagrelor y el pululano se pesan con precisión y se disuelven en agua destilada. Esta solución se mezcla bien seguido de la adición de plastificantes y superdisgregante. Luego, la solución homogénea resultante se vierte en una placa de Petri (diámetro 6 cm) y se seca en un horno a 600 °C durante 24 h. La película se retira cuidadosamente de la placa de Petri y se corta al tamaño deseado ($2\times2cm^2$).

[0104] Ejemplo 6:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	70
Pululano (mg)	400
Propilenglicol (ml)	0,25
Polivinilpirrolidona (mg)	100
Ácido cítrico (mg)	200

Sulfato de zinc (mg)	40
Agua purificada (ml)	20

[0105] El ticagrelor y el pululano se pesaron con precisión y se disolvieron en agua destilada. Esta solución se mezcló bien seguido de la adición de plastificantes y superdisgregante. Luego, la solución homogénea resultante se vertió en una placa de Petri (diámetro 6 cm) y se secó en un horno a 600C durante 24 h. La película se retiró cuidadosamente de la placa de Petri y se cortó al tamaño deseado (2× 2 cm2).

[0106] Ejemplo 7:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	70
Pectina (mg)	200
Manitol (mg)	100
Carbopol (mg)	300
Ácido cítrico (mg)	100
L-lisina (mg)	40
Agua purificada (ml)	c.s. a 250 µl

[0107] El ticagrelor y el pululano se pesaron con precisión y se disolvieron en agua destilada. Esta solución se mezcló bien seguido de la adición de plastificantes y superdisgregante. Luego, la solución homogénea resultante se vertió en una placa de Petri (diámetro 6 cm) y se secó en un horno a 600C durante 24 h. La película se retiró cuidadosamente de la placa de Petri y se cortó al tamaño deseado (2× 2 cm2).

[0108] Ejemplo 8:

Ingredientes	Monto
Ticagrelor (mg)	70
Pululano (mg)	400
Propilenglicol (ml)	0,25
Polivinilpirrolidona (mg)	100
Ácido cítrico (mg)	200
L-lisina (mg)	30
Lecitina (mg)	100
Agua purificada (ml)	20

[0109] El ticagrelor y el pululano se pesaron con precisión y se disolvieron en agua destilada. Esta solución se mezcló bien seguido de la adición de plastificantes y superdisgregante. Después, la solución homogénea resultante se vertió en una placa de Petri (diámetro 6 cm) y se secó en un horno a 600 °C durante 24 h. La película se retiró cuidadosamente de la placa de Petri y se cortó al tamaño deseado (2× 2 cm^2).

[0110] Ejemplo 9:

Las ODT T1-T11 ejemplifican adicionalmente aspectos de la presente descripción:

	T1	**T2**	**T3**	**T4**	**T5**	**T6**
Material activo						
Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)	X			X		
Sal de zinc con (2)		X			X	X
L-lisina/L-arginina			X		X	
Excipientes						
Ácido (3)	X	X	X			X
Gelatina	X	X		X	X	
Manitol	X	X		X	X	
Metilparabeno sódico		X			X	
Propilparabeno sódico		X			X	
Avicel® PH 102			X			X
Lactosa seca pulverizada			X			X
Glicolato de almidón de sodio			X			X
Crospovidona			X			X
Croscarmelosa de sodio			X			X
Talco			X			X
Agentes saborizantes						
Aspartamo		X	X		X	X
Lecitina			X			X

	T7	T8	T9	T10	T11
Material activo					
Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)		X	X	X	
Sal de zinc con (2)	X				X
L-lisina/L-arginina	X		X		
Excipientes					
Ácido (3)	X	X	X		
Gelatina	X	X		X	X
Manitol	X	X		X	X
Metilparabeno sódico		X			
Propilparabeno sódico		X			
Avicel® PH 102			X		
Lactosa seca pulverizada			X		
Glicolato de almidón de sodio			X		
Crospovidona			X		
Croscarmelosa de sodio			X		
Talco			X		
Agentes saborizantes					
Aspartamo		X	X		
Lecitina			X		

(1) En complejo con: ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído o un ácido alfa-hidroxicarboxílico.

(2) Forma de sal: sulfato, acetato, treonato, tartrato, glicerato, citrato, caprilato, cloruro, sulfato, lactato, carbonato, malato, taurato, gluconato, succinato o pirofosfato.

(3) Ácidos: ácido tartárico, ácido glicérico, ácido treónico, ácido caprílico o ácido glucónico.

Las cantidades relativas de los componentes ODT están de acuerdo con los aspectos descritos anteriormente.

[0111] Ejemplo 10:

Los ODF F1-F11 ejemplifican adicionalmente aspectos de la presente descripción:

	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Material activo						
Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)	X			X		
Sal de zinc con (2)		X			X	X
L-lisina/L-arginina			X		X	
Excipientes						
Ácido (3)	X	X	X			X
Pullulan	X		X		X	
Propilenglicol	X		X		X	
Polivinilpirrolidona	X		X		X	
Agua purificada	X	X	X	X	X	X
Pectina		X		X		X
Manitol		X		X		X
Carbopol		X		X		X
Agentes saborizantes						
Aspartamo	X		X	X		X
Lecitina		X	X			X

	F7	F8	F9	F10	F11
Material activo					
Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)	X	X		X	
Sal de zinc con (2)			X		X
L-lisina/L-arginina	X				
Excipientes					

Ácido (3)	X	X			
Pullulan	X			X	X
Propilenglicol	X			X	X
Polivinilpirrolidona	X			X	X
Agua purificada	X	X	X	X	X
Pectina		X	X		
Manitol		X	X		
Carbopol		X	X		
Agentes saborizantes					
Aspartamo	X	X	X		
Lecitina	X		X		

(1) En complejo con: ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído o un ácido alfa-hidroxicarboxílico.

(2) Forma de sal: sulfato, acetato, treonato, tartrato, glicerato, caprilato, citrato, cloruro, sulfato, lactato, carbonato, malato, taurato, gluconato, succinato o pirofosfato.

Ácidos: ácido tartárico, ácido glicérico, ácido treónico, ácido caprílico o glucónico.

Las cantidades relativas de los componentes ODF están de acuerdo con los aspectos descritos anteriormente.

[0112] Ejemplo 11:

[0113] Una formulación auto-microemulsionante (peso total: 800 mg) modificado a partir de (Na et al. Enfoque estratégico para desarrollar un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes para mejorar la actividad antiplaquetaria y la biodisponibilidad de ticagrelor. Int J Nanomedicine. 15 de febrero de 2019;14:1193-1212; CN104971042A; y KR102007731B1 (cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad)), se preparó mezclando un aceite (Capmul MCM; 45,0 % p/p), agente tensioactivo (Cremophor EL; 38 % p/p) y un cotensioactivo (Transcutol P; 17 % p/p). La mezcla se agitó suavemente para obtener una solución uniforme, luego, se agregaron 100 mg de ticagrelor y 100 mg de caprilato de zinc y se mezclaron para obtener una formulación uniforme. Cada gota de la mezcla contiene 5 mg de ticagrelor y 5 mg de caprilato de zinc.

Ingredientes	Cantidad (mg)

Ticagrelor (mg)	100
Caprilato de zinc (mg)	100
Capmul MCM (mg)	360
Cremophor EL (mg)	304
Transcutol P(mg)	136

[0114] Ejemplo 12:

SMEDDS S1-S11 ejemplifica adicionalmente aspectos de la presente descripción:

	S1	**S2**	**S3**	**S4**	**S5**	**S6**
Material activo						
Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)	X			X		
Sal de zinc con (2)		X			X	X
L-lisina/L-arginina			X		X	
Excipientes						
Ácido caprílico	X	X	X			X
Ácido cáprico	X		X		X	
Monocaprilocaprato de glicerol	X			X	X	
Aceite de ricino polioxietilado	X		X		X	
Ácido graso de polioxietilensorbitán	X	X	X	X	X	X
Éter monoetílico de dietilenglicol	X	X			X	X
Tetraglicol		X	X	X		X
Agentes saborizantes						
Aspartamo	X		X	X		X
Lecitina		X	X			X

	S7	**S8**	**S9**	**S10**	**S11**
Material activo					

Base libre de ticagrelor o en complejo con (1)	X	X	X	X	X
Sal de magnesio con (2)	X	X		X	
Sal de zinc con (2)			X		X
L-lisina/L-arginina	X				
Excipientes					
Ácido caprílico	X	X			
Ácido cáprico	X			X	X
Monocaprilocaprato de glicerol	X			X	X
Aceite de ricino polioxietilado	X			X	X
Ácido graso de polioxietilensorbitán	X	X	X	X	X
Éter monoetílico de dietilenglicol		X	X		
Tetraglicol		X	X		
Agentes saborizantes					
Aspartamo	X	X	X		
Lecitina	X		X		

[0115] Ejemplo 13: Experimento in vivo: - el modelo de ácido valproico (VPA) del autismo

[0116] Se ha demostrado que la exposición al ácido valproico (VPA) durante el embarazo aumenta el riesgo de autismo en los niños. Además, los roedores expuestos prenatalmente a este fármaco muestran características de fenotipos de comportamiento de la condición de autismo humano. Este modelo podría representar mejor los muchos casos de autismo idiopático que son de origen ambiental/epigenético que los modelos transgénicos que portan mutaciones en genes individuales asociados al autismo. El modelo VPA es un modelo desencadenado ambientalmente con un fuerte constructo y validez clínica. El modelo de roedor inducido por VPA es un modelo animal reconocido en la técnica y bien establecido y ampliamente utilizado para probar la supuesta eficacia de los agentes farmacológicos en elementos conductuales y sociales en el espectro autista para humanos.

[0117] Se obtuvieron ratones C57BL/6J a las 7–8 semanas de edad y se aparearon, con el embarazo confirmado por la presencia de un tapón vaginal en el día embrionario 0 (E0). En

E12.5, las mujeres embarazadas recibieron una sola inyección intraperitoneal de sal sódica de ácido valproico (VPA, 500 mg/kg) disuelta en solución salina (SAL). Las hembras de control recibieron un volumen igual de SAL solamente. El día de nacimiento se registró como P0 (día posnatal cero). Las crías se destetaron en P21 (día 21 posnatal) y las crías macho se alojaron en grupos de 4-5. Se realizaron experimentos en descendencia masculina. Los ratones se alojaron en un entorno controlado por temperatura y humedad con acceso *ad libitum* a alimentos y agua. Los animales se mantuvieron en un horario de luz/oscuridad de 12 horas, con las luces encendidas a las 8 A.M.

[0118] La descendencia macho de los ratones tratados con VPA se dividió en 4 grupos (n=8-9 por grupo): VPA-Vehículo)+50 µg de ZnSO4, VPA-ticagrelor (0,3 mg/kg)+50 µg de ZnSO4, VPA-ticagrelor (10 mg/kg) +50 µg de ZnSO4 y VPA-ticagrelor (30 mg/kg)+50 µg de ZnSO4. La descendencia macho de los ratones tratados con SAL se dividió en 2 grupos (n=10 por grupo): SAL-Vehículo y SAL-ticagrelor (30 mg/kg) +50 µg de ZnSO4. Desde la sexta semana hasta la octava semana de edad, los ratones recibieron tres inyecciones semanales de solución salina (5 µl /g ip) o ticagrelor (i.p.). Veinticuatro horas después de la última inyección, se realizó la prueba de tres cámaras.

[0119] Ensayo de comportamiento: prueba de tres cámaras

[0120] La prueba de tres cámaras evalúa la cognición en forma de sociabilidad general e interés por la novedad social en un modelo de roedor de trastornos del SNC**.** Esta prueba mide la sociabilidad, la propensión a pasar tiempo con otro ratón, en comparación con el tiempo que se pasa solo en una cámara idéntica pero vacía.

[0121] El aparato era una caja de acrílico (longitud: 62 cm, ancho: 41 cm, altura: 30,5 cm) dividido en tres cámaras. Se realizó una abertura de 5 cm × 5 cm en las particiones para que los ratones pudieran explorar libremente las tres cámaras. El ratón se colocó primero en la cámara central del aparato y se dejó 5 minutos para la habituación. Después de la finalización del período de aclimatación, el ratón de prueba se retiró a una jaula de retención y el material de la cama se redistribuyó. Luego, se colocó un nuevo ratón encerrado en una pequeña jaula en una cámara lateral (área social) y se colocó una pequeña jaula vacía en la otra cámara lateral como un objeto nuevo (área no social). El ratón se colocó primero en la cámara central y se le permitió explorar libremente las cámaras durante 10 minutos y se registró el tiempo que pasó en cada una de las tres áreas (áreas sociales, centrales y no sociales).

[0122] Análisis estadísticos: Los análisis estadísticos para los datos se realizaron utilizando RM ANOVA unidireccional o bidireccional (SigmaStat 3.1). Las comparaciones post-hoc se realizaron con el método Tukey HSD. Si los datos no se distribuyeron normalmente, se utilizó el ANOVA unidireccional de Kruskal-Wallis en los intervalos, seguido del método de Dunn. Todos los datos se representaron como media ± SEM. El nivel significativo se estableció en $p<0,05$.

[0123] Resultados: Un ANOVA unidireccional del tiempo dedicado al área social reveló una diferencia

significativa entre los seis grupos (*F* (5, 48) =5,201, *p*<0,001). Las comparaciones *post hoc* mostraron que en comparación con el grupo SAL-Vehículo el grupo VPA-Vehículo mostró una disminución significativa del tiempo pasado en el área social (*p*<0,05) (Figura 1, panel izquierdo). En comparación con el grupo de VPA-Vehículo, tanto el grupo de VPA-ticagrelor (10 mg/kg) como el de VPA-ticagrelor (30) mostraron un aumento significativo del tiempo pasado en el área social (*p*<0,01 y *p*<0,001). No hubo diferencias significativas en el tiempo pasado en el área social entre el grupo SAL-Vehículo y el grupo SAL-ticagrelor (30) (*p*>0,05).

[0124] Un ANOVA unidireccional del tiempo pasado en el área central reveló una diferencia significativa entre los seis grupos (*F*(5, 48)=3,821, *p*<0,01). Las comparaciones *post hoc* mostraron que, en comparación con el grupo VPA-Vehículo, el grupo VPA-ticagrelor (30) mostró una disminución significativa del tiempo pasado en el área central (*p*<0,05) (Figura 1, panel central).

[0125] Un ANOVA unidireccional del tiempo pasado en el área no social reveló una diferencia significativa entre los seis grupos (*F*(5, 48)=5,230, *p*<0,001). Las comparaciones *post hoc* mostraron que, en comparación con el grupo SAL-Vehículo, el grupo VPA-Vehículo mostró un aumento significativo del tiempo pasado en el área no social (*p*<0,01) (Figura 1, panel derecho). En comparación con el grupo VPA-Vehículo, tanto el grupo VPA-ticagrelor (10 mg/kg) como el grupo VPA-ticagrelor (30 mg/kg) mostraron una disminución significativa del tiempo pasado en el área no social (ambos, *p*<0,01). No hubo diferencias significativas en el tiempo pasado en el área no social entre el grupo de SAL-Vehículo y el grupo de SAL-ticagrelor (30 mg/kg) (*p*>0,05).

[0126] Conclusiones: Tres administraciones semanales de ticagrelor y sal de zinc atenuaron el déficit de sociabilidad, un síntoma relevante para el autismo, mostrado por los ratones expuestos in utero a VPA C57BL/6J. Se observaron alteraciones en la prueba de 3 cámaras del grupo de VPA en comparación con los ratones de control. Por el contrario, los grupos tratados con ticagrelor, a las dosis de 10 y 30 mg/kg, presentaron un aumento significativo en el tiempo pasado cerca de la jaula con el ratón de estímulo (área "social"). Los datos muestran un efecto postnatal de ticagrelor en un modelo animal de autismo relevante que es indicativo de déficits de sociabilidad mejorados en pacientes autistas.

[0127] Cualquiera de los protocolos anteriores o variantes similares de estos se pueden describir en diversos documentos asociados con un producto farmacéutico. Esta documentación puede incluir, entre otros, protocolos, planes de análisis estadístico, folletos del investigador, guías clínicas, guías de medicamentos, programas de evaluación y mediación de riesgos, información de prescripción y otra documentación que pueda estar asociada con un producto farmacéutico. Se contempla específicamente que dicha documentación puede empaquetarse físicamente con un producto farmacéutico ODT u ODF de acuerdo con la presente descripción como un kit, según pueda ser

beneficioso o de acuerdo con lo establecido por las autoridades reguladoras.

[0128] Si bien el objeto de la presente descripción se ha descrito y mostrado con considerable detalle con referencia a determinadas modalidades ilustrativas, que incluyen diversas combinaciones y subcombinaciones de características, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente otras modalidades y variaciones y modificaciones de estas tal como se engloban dentro del alcance de la presente descripción. Además, las descripciones de dichas modalidades, combinaciones y subcombinaciones no pretenden transmitir que la materia reivindicada requiera características o combinaciones de características distintas de las expresamente enumeradas en las reivindicaciones. Por consiguiente, el alcance de la presente descripción pretende incluir todas las modificaciones y variaciones comprendidas dentro del espíritu y el alcance de las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una tabla de desintegración oral sólida (ODT) o una película de disolución oral sólida (ODF) o un sistema de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS) que comprende ticagrelor, un enantiómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un segundo agente en una relación en peso de 1:0,1 a 1:50, y un excipiente, en donde el ODT u ODF o SMEDDS libera al menos 75 % del ticagrelor, enantiómero, o sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos 75 % del segundo agente dentro de 15 minutos cuando se prueba para disolución usando el Aparato de la Farmacopea de los Estados Unidos 2 usando paletas a 50 rpm en 500 mL de agua desionizada a 37,0 ± 0,5 ° C.

2. La ODT sólida o la ODF sólida o la SMEDDS de la reivindicación 1, que tiene propiedades de absorción *in vivo* de modo que aproximadamente el 50 % de la concentración máxima de ticagrelor y aproximadamente el 50 % de la concentración máxima del segundo agente se absorben en el plasma de un ser humano sano dentro de 1 hora de la ingestión.

3. La ODT sólida o la ODF sólida o la SMEDDS de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que tiene propiedades de absorción *in vivo* de modo que aproximadamente el 80 % de la concentración máxima de ticagrelor y aproximadamente el 80 % de la concentración máxima del segundo agente se absorben en el plasma de un ser humano sano dentro de las 8 horas posteriores a la ingestión.

4. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende 1 mg a 90 mg de ticagrelor y aproximadamente 5 mg a 200 mg del segundo agente.

5. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de este es un clorhidrato de ticagrelor, un tartrato de ticagrelor, un treonato de ticagrelor, un glicerato de ticagrelor, un caprilato de ticagrelor, un citrato de ticagrelor, un fumarato de ticagrelor o un ticagrelor de base libre.

6. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 5, en donde el clorhidrato de ticagrelor, tartrato de ticagrelor, treonato de ticagrelor, glicerato de ticagrelor, caprilato de ticagrelor, citrato de ticagrelor o fumarato de ticagrelor, o ticagrelor de base libre está en forma racémica.

7. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 5, en donde el clorhidrato de ticagrelor, tartrato de ticagrelor, treonato de ticagrelor, glicerato de ticagrelor, citrato de ticagrelor, caprilato de ticagrelor o fumarato de ticagrelor, o ticagrelor de base libre es al menos 95 % enantioméricamente puro (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-1,2-ciclopentanodiol.

8. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 1, donde el enantiómero de ticagrelor es ((1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[(1R,2S)-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-1,2-ciclopentanodiol.

9. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera o combinación de las reivindicaciones 1-8, en donde el segundo agente es un compuesto que contiene iones de magnesio, un compuesto que contiene iones de zinc, una lisina o sal de lisina, una arginina o sal de arginina, lecitina o una combinación de estos.

10. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 9, donde el compuesto que contiene ion magnesio es un bromuro, un yoduro, un sulfato, un acetato, un treonato, un tartrato, un glicerato, un citrato, un caprilato, un cloruro, un sulfato, un acetato, un lactato, un carbonato, un malato, un taurato, un gluconato, un succinato o un pirofosfato de magnesio.

11. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 9, donde el compuesto que contiene ion de zinc es un bromuro, un yoduro o un complejo de ion de zinc con ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído o un ácido alfa-hidroxicarboxílico.

12. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 9, en donde la lisina es una L-lisina o clorhidrato de L-lisina.

13. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de la reivindicación 9, en donde el segundo agente es una combinación de una lisina y lecitina o una combinación de una arginina y lecitina.

14. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende además un complejo de compuestos de magnesio o zinc con ácido clorhídrico, ácido pirofosfórico, ácido táurico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido ascórbico, ácido treónico, ácido tartárico, un ácido málico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido succínico, ácido láctico, un ácido glicérico, un gliceraldehído, un ácido alfa-hidroxicarboxílico o una combinación de estos en una relación de 1:0,1 a 1:50.

15. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 9-14, que tiene una relación de 1:0,4 a 1:20 del ticagrelor, enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este a la lisina.

16. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 9-14, que tiene una relación de 1:1 a 1:10 del ticagrelor, enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este al compuesto que contiene ion magnesio.

17. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 9-14, que tiene una relación de 1:5 a 1:50 del ticagrelor, enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este al compuesto que contiene iones de zinc.

18. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que

comprende, además, uno o más excipientes.

19. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, que comprende, además, un polímero, relleno, aglutinante, desintegrante, solvente, recubrimiento o subrecubrimiento.

20. El ODT sólido o el ODF sólido o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que comprende el ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este en forma de líquido, perlas, minicomprimidos recubiertos y no recubiertos, gránulos, polvo, capas, películas o núcleos.

21. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, que tiene una relación de absorción de agua de al menos 50 %.

22. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que tiene un tiempo de humectación de 10-40 segundos.

23. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el ODT tiene una resistencia a la tracción de al menos 4 N/cm^2.

24. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, que tiene una porosidad de al menos 40 %.

25. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el ODT tiene una dureza de al menos 30N.

26. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el ODT tiene un espesor de 0,5 a 3 mm.

27. La ODT sólida o la ODF sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde la ODT tiene un peso total del comprimido de 100-1000 mg.

28. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el ODF tiene un espesor de 20 a 200 µm.

29. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que tiene un pH de 5,5 a 7 cuando se disuelve en la cavidad oral de un ser humano.

30. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que tiene un pH de 5,5 a 7 cuando se disuelve en agua desionizada.

31. El ODT sólido o el ODF sólido de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, que tiene un pH de 5,5 a 7 cuando se disuelve en saliva humana simulada.

32. El ODT sólido o el ODF sólido, o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el segundo agente no es un compuesto que contiene treonato.

33. El ODT sólido o el ODF sólido, o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde el segundo agente no es un compuesto que contiene estearato.

34. El ODT sólido o el ODF sólido, o el SMEDDS de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, que está en forma de un SMEDDS que comprende una composición de emulsión que comprende un aceite,

un tensioactivo y un cotensioactivo.

35. El ODT sólido o el ODF sólido, o el SMEDDS de la reivindicación 34, en donde:

(i) el tensioactivo es un derivado de aceite de ricino polioxietilenado, un ácido graso de sorbitán polioxietilenado o una combinación de estos;

(ii) el cosurfactante es un éter monoetílico de dietilenglicol, un tetraglicol o una combinación de estos; y

(iii) un aceite, un ácido caprílico, un glicérido de ácido caprílico o una combinación de estos.

36. El ODT sólido o el ODF sólido, o el SMEDDS de la reivindicación 34 o la reivindicación 35, en donde la composición de emulsión comprende del 10 al 50 % en peso de aceite, del 5 al 80 % en peso de tensioactivo y del 5 al 80 % en peso del cotensioactivo en función del peso total de la composición de emulsión y el SMEDDS comprende la composición de emulsión y ticagrelor en una relación en peso de 15:1 a 3:1.

37. Un método para tratar a un sujeto diagnosticado con un trastorno del espectro autista, una discapacidad intelectual, epilepsia, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad, falta de atención, síndrome del X frágil, o diagnosticado con TNFα elevado, o diagnosticado con un marcador de citocinas inflamatorias elevado de neuroinflamación, que comprende administrarle ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este al sujeto o administrarle una combinación de ticagrelor, un enantiómero de este o una sal farmacéuticamente aceptable de este con un segundo agente en una relación en peso de 1:0,1 a 1:50 al sujeto.

38. El método de la reivindicación 37, que comprende administrar el ticagrelor o la combinación por vía oral o parenteral.

39. El método de la reivindicación 38, que comprende administrar ticagrelor o la combinación por vía intranasal, bucal, sublingual, intravenosa, transmucosa o subcutánea.

40. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que comprende administrarle menos de 60 mg/día del ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

41. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que comprende administrarle menos de 40 mg/día del ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

42. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que comprende administrarle menos de 30 mg/día del ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-39, que comprende administrarle menos de 20 mg/día del ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 37-43, que comprende administrar el ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este de modo que un nivel plasmático de ticagrelor

sea suficiente para tratar los síntomas del autismo en un sujeto.

45. El método de la reivindicación 44, en donde se logra un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 50-300 ng/mL en el sujeto.

46. El método de la reivindicación 44, que comprende administrar el ticagrelor, enantiómero o sal farmacéuticamente aceptable de este de modo que se mantenga un nivel plasmático de ticagrelor suficiente para tratar los síntomas del autismo en un niño o adulto durante al menos 5 horas.

47. El método de la reivindicación 46, en donde el nivel plasmático de ticagrelor mantenido es de aproximadamente 50-300 ng/mL.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 46-47, en donde se mantiene un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 50-300 ng/mL durante al menos 7 horas.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 36-48, en donde se mantiene un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 80-200 ng/mL durante al menos 5 horas.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 36-48, en donde se mantiene un nivel plasmático de ticagrelor de aproximadamente 80-200 ng/mL durante al menos 7 horas.

51. El método de la reivindicación 36, en donde la administración comprende administrar la ODT u ODF sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-32 al sujeto.

52. El método de la reivindicación 36, en donde la administración comprende administrarle la combinación en una composición líquida al sujeto.

53. El método de la reivindicación 36, en donde la administración comprende administrar la combinación en una cápsula al sujeto.

54. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-53, en donde la administración proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de ticagrelor dentro de 1 hora de la administración.

55. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-54, en donde el segundo agente no es un compuesto que contiene treonato.

56. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-55, en donde el segundo agente no es un compuesto que contiene estearato.

RESUMEN

Métodos y productos para tratar a un sujeto diagnosticado con un trastorno del espectro autista, una discapacidad intelectual, un trastorno de ansiedad, un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de interacción social, irritabilidad, agresión, comportamiento autolesivo, hiperactividad, falta de atención o síndrome de X Frágil o neuroinflamación cerebral mediante la administración de un comprimido o líquido o un ODT u ODF o SMEDDS sólido que contiene un ticagrelor o sal de ticagrelor o combinación con un segundo agente que puede incluir un compuesto que contiene iones de magnesio, un compuesto que contiene iones de zinc, una lisina o sal de lisina, una arginina o sal de arginina, lecitina o una combinación de estos, en donde el ODT u ODF o SMEDDS libera >50 % del ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable de este y >50 % del segundo agente dentro de los 15 minutos.