

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 413**

51 Int. Cl.:

C07K 14/76 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
A61K 35/14 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)
A61M 5/178 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)
A61K 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2008 E 08839610 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2209801**

54 Título: **Manufactura, composiciones y usos del modulador del factor de coagulación VIIa**

30 Prioridad:

16.10.2007 US 980386 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.05.2013

73 Titular/es:

**PHARMACYCLICS, INC. (100.0%)
995 E. Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085 , US**

72 Inventor/es:

**LOURY, DAVID y
PURRO, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 403 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Manufactura, composiciones y usos del modulador del factor de coagulación VIIa

Campo de la invención

5 Se describen aquí composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo cáncer y trastornos tromboembólicos inhibiendo el factor de coagulación VIIa y/o el complejo TF: Factor VIIa.

Antecedentes de la invención

El papel principal del factor VII (FVII) es iniciar el proceso de coagulación junto con el factor de tejido (TF). Una vez enlazado al TF, el FVII se activa a FVIIa.

10 En el cáncer, el complejo TF-FVIIa se encuentra en abundancia en tumores pancreáticos, gástricos, de seno, pulmón, próstata, ováricos y de colon, y dispara una hueste de procesos fisiológicos que facilitan la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la invasión. Los inhibidores del factor VIIa bloquean el crecimiento tumoral y la metástasis, tal como ha sido demostrado en modelos animales.

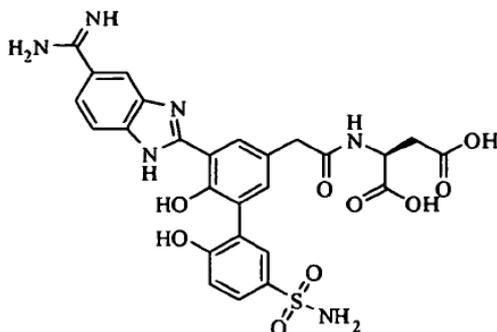
15 La WO 2005/118554 divulga novedosos inhibidores de los factores VIIa, IXa, Xa, Xia, en particular el Factor VIIa, composiciones farmacéuticas que comprenden estos inhibidores y métodos para utilizar estos inhibidores para el tratamiento o prevención de trastornos tromboembólicos, cáncer o artritis reumatoide. También se divulgan procesos para preparar estos inhibidores.

La WO 2004/050637 divulga derivados de la 2-(2-hidroxibifenil-3-il)-1H-benzoimidazol-5-carboxamida como inhibidores de Factor VIIa.

Resumen de la invención

20 Se describen aquí composiciones de un compuesto de la Fórmula I disuelto en agua (otros solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables son opcionales), en las cuales las composiciones tienen un pH entre aproximadamente 8.0 y 9.5. El pH es obtenido opcionalmente por la adición de una base y/o un regulador. Componentes opcionales adicionales en la composición son agentes anticristalización. Tales composiciones están en la forma de una solución acuosa no viscosa en un rango de 15°C de la temperatura ambiental (o ambiente),
25 incluyendo un rango de 10°C de la temperatura ambiente, e incluyendo un rango de 5°C de la temperatura ambiente. Así, en o alrededor de la temperatura ambiente, tales composiciones son fácilmente administrables por vía subcutánea a un paciente humano, por ejemplo, a través de una aguja de calibre estrecho. Como tales, la viscosidad y pH de la composición es tal que es adecuada para administración subcutánea a un paciente humano sin causar irritación u otros efectos laterales indeseados. En algunas realizaciones, la viscosidad de la composición se incrementa a medida que la temperatura disminuye a partir de la temperatura ambiente. Además, por refrigeración (descrita ampliamente por incluir medios para enfriar la composición), tales composiciones forman una composición
30 espesada, incluyendo una composición en gel (esto es, viscosidad de al menos 1000 cps; en algunas realizaciones, al menos 2500 cps; en algunas realizaciones, al menos 5000 cps; y en algunas realizaciones, al menos 10000 cps). En tal forma espesada, la composición es más estable a la degradación que en la forma no espesada, y el compuesto de la Fórmula I permanece disuelto (es decir no precipita o cristaliza desde la solución). Adicionalmente, al retirar la composición de la refrigeración, la composición reconstituye la solución no espesada en la cual el compuesto de la Fórmula I permanece disuelto (esto es, adecuado para administración subcutánea a través de una aguja de calibre estrecho). En algunas realizaciones, el batido u otras formas de agitación se utilizan para acelerar esta transición de fase. Además, tales composiciones forman opcionalmente la formulación espesada y la solución
35 no espesada reversiblemente según se requiera ajustando la temperatura de la composición. Como tales, tales composiciones de un compuesto de la Fórmula I requieren su uso como formulaciones administradas por vía subcutánea en o alrededor de la temperatura ambiente a la vez que tienen almacenamiento y estabilidad de largo plazo por refrigeración (en la forma de una solución/gel viscosos no precipitados).

45 Se divulgan aquí, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo disuelta en agua:

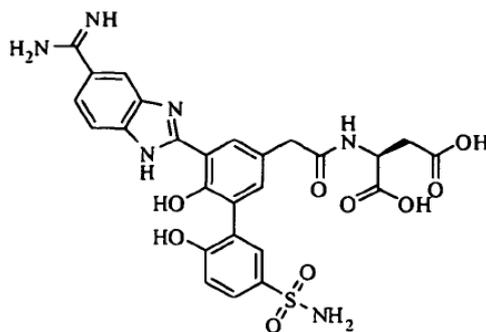


(Fórmula I)

que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. La composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de los mismos. La base es hidróxido de sodio. La composición comprende adicionalmente un regulador. El regulador es trometamina. En algunas realizaciones, el pH es entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/mL. La composición puede estar en la forma de una solución. La solución puede ser una solución acuosa. La solución puede tener una viscosidad de menos de 100 cps, un gel, o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. La composición puede revertirse a una solución no espesada cuando se calienta a una temperatura en exceso de aproximadamente 3°C a 8°C. La solución espesada puede ser más resistente a la degradación en comparación con una solución no espesada.

Se describen aquí reguladores farmacéuticamente aceptables los cuales incluyen fosfatos alcalino, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos, citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina y glutamato.

Se describe aquí un método para modular una cascada de coagulación, que comprende administrar a un mamífero que así lo requiere una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I disuelta en agua:

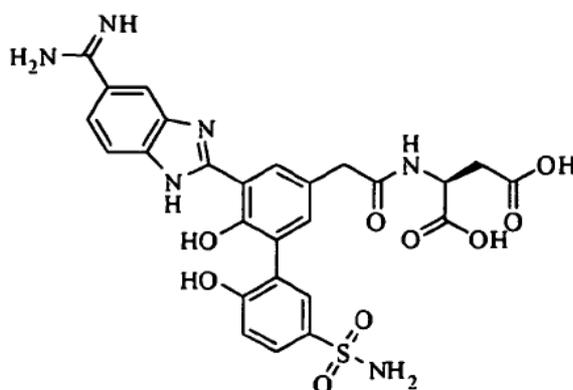


(Fórmula I)

y que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. La solución puede tener una viscosidad menor de 100 cps, un gel, o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps. La composición puede comprender adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de las mismas. En algunos casos, la base es hidróxido de sodio. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente un regulador. El regulador puede ser fosfatos alcalinos, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina, y glutamato. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/ml. En algunos casos, la

concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml. La composición puede estar en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. La solución puede tener una viscosidad de menos de 100 cps, un gel o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps. a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. En algunos casos, la composición se revierte a una solución no espesada cuando se calienta a una temperatura en exceso de aproximadamente 3°C hasta 8°C. En algunos casos, la solución espesada es más resistente a la degradación en comparación con la solución de no espesada. El compuesto de la Fórmula I puede ser administrado por vía subcutánea. La administración subcutánea puede ser lograda por medio de una jeringa. En algunos casos, el calibre de la aguja en la jeringa está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. En algunos casos, el método comprende adicionalmente administrar terapia de radiación al mamífero. El método puede comprender adicionalmente administrar un agente quimioterapéutico adicional al mamífero. En algunos casos, el mamífero es humano. En algunos casos, el mamífero no es un humano.

Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una composición que comprende el compuesto de la Fórmula I disuelta en agua:

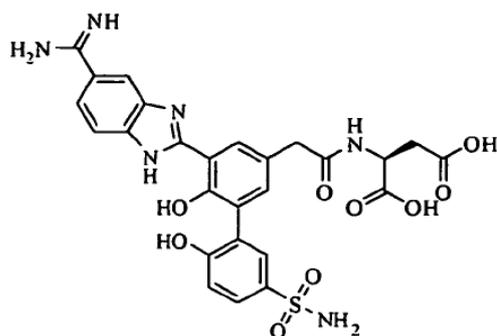


15

(Fórmula I)

para uso en el tratamiento del cáncer y/o de un trastorno tromboembólico, que comprende administrar a un mamífero que así lo requiere y que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. La solución puede tener una viscosidad de menos de 100 cps, un gel o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps. La composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de las mismas. La base es hidróxido de sodio. La composición comprende adicionalmente un regulador. El regulador es trometamina. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 120 mg/mL. La composición puede estar en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. La solución puede tener una viscosidad de menos de 100 cps, un gel o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps, a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. En algunos casos, la composición se revierte a una solución no espesada cuando se calienta a una temperatura en exceso de aproximadamente 3°C hasta 8°C. La solución espesada puede ser más resistente a la degradación en comparación con la solución no espesada. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía subcutánea. En algunas realizaciones, la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa. En algunas realizaciones, el calibre de la aguja en la jeringa está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. El uso puede comprender la administración de terapia de radiación al mamífero. En algunas realizaciones, el uso comprende adicionalmente la administración de un agente quimioterapéutico adicional al mamífero. En algunos casos, el mamífero es humano. En algunos casos, el mamífero no es un humano.

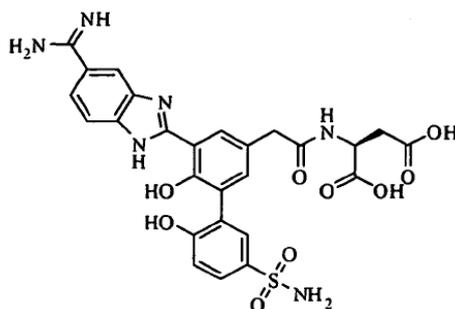
Se describe aquí un método para modular la angiogénesis de un tumor, que comprende administrar a un mamífero que así lo requiere una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I disuelto en agua:



(Fórmula I)

5 y que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunos casos, la solución tiene una viscosidad menor de 100 cps, un gel, o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps. La composición puede ser administrada a un sitio de un tumor. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de las mismas. La base puede ser hidróxido de sodio. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente un regulador. El regulador puede ser fosfatos alcalinos, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina, y glutamato. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/mL. La composición puede estar en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. La solución puede tener una viscosidad de menos de 100 cps, un gel o una solución que tiene una viscosidad superior a 100 cps, a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. La composición puede revertir a una solución no espesada cuando se calienta a una temperatura en exceso de aproximadamente 3°C a 8°C. En algunos casos, la solución espesada es más resistente a la degradación en comparación con una solución no espesada. En algunos casos, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía subcutánea. En algunos casos, la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa. El calibre de la
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
 70
 75
 80
 85
 90
 95
 100
 105
 110
 115
 120
 125
 130
 135
 140
 145
 150
 155
 160
 165
 170
 175
 180
 185
 190
 195
 200
 205
 210
 215
 220
 225
 230
 235
 240
 245
 250
 255
 260
 265
 270
 275
 280
 285
 290
 295
 300
 305
 310
 315
 320
 325
 330
 335
 340
 345
 350
 355
 360
 365
 370
 375
 380
 385
 390
 395
 400
 405
 410
 415
 420
 425
 430
 435
 440
 445
 450
 455
 460
 465
 470
 475
 480
 485
 490
 495
 500
 505
 510
 515
 520
 525
 530
 535
 540
 545
 550
 555
 560
 565
 570
 575
 580
 585
 590
 595
 600
 605
 610
 615
 620
 625
 630
 635
 640
 645
 650
 655
 660
 665
 670
 675
 680
 685
 690
 695
 700
 705
 710
 715
 720
 725
 730
 735
 740
 745
 750
 755
 760
 765
 770
 775
 780
 785
 790
 795
 800
 805
 810
 815
 820
 825
 830
 835
 840
 845
 850
 855
 860
 865
 870
 875
 880
 885
 890
 895
 900
 905
 910
 915
 920
 925
 930
 935
 940
 945
 950
 955
 960
 965
 970
 975
 980
 985
 990
 995

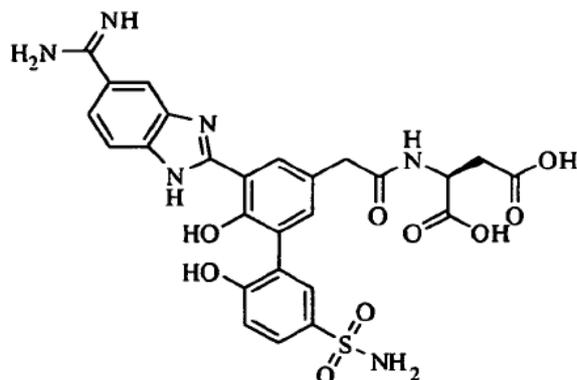
Se describe aquí un método para modular la cascada de coagulación, que comprende administrar a un mamífero un modulador de Factor VIIa en donde la relación de C_{max} , expresada como ug/ml, a $AUC_{(0-\infty)}$, expresada como mg/mL para el modulador del Factor VIIa es menor de aproximadamente 1:15. El modulador de Factor VIIa puede ser administrado en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa es administrado por vía subcutánea. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa tiene un peso molecular menor de 1000 uma. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa tiene la estructura de la Fórmula I:



(Fórmula I)

35

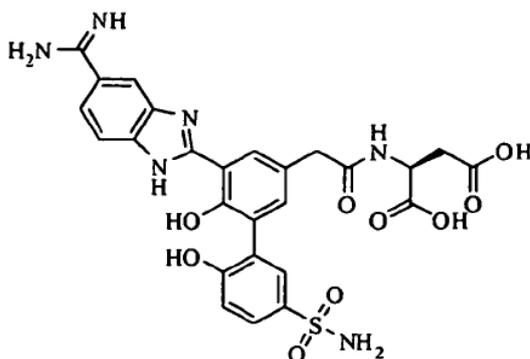
Se describe aquí un método para formular una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I, que comprende mezclar una solución acuosa de un compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

- 5 con un regulador y uno o más agentes de ajuste de pH y ajustar el pH de la composición hasta que el pH de la composición esté entre aproximadamente 8.0 y 9.5. El regulador puede ser fosfatos alcalinos, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina y glutamato. En algunos casos, el regulador es trometamina. El agente de ajuste de pH puede ser una base, un ácido, o combinaciones de los anteriores. En algunos casos, la base es una solución de hidróxido de sodio. La normalidad del hidróxido de sodio puede ser aproximadamente 2N. En algunos casos, el ácido es una solución de ácido clorhídrico. La normalidad del ácido clorhídrico puede ser aproximadamente 1N. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/mL. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es aproximadamente 120 mg/mL. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9.

Se divulga aquí, en algunas realizaciones, un dispositivo para administrar una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I disuelto en agua:



(Fórmula I)

- 20 y que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5; y en donde el dispositivo comprende una jeringa. En algunas realizaciones, el calibre de la aguja de la jeringa está entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una composición que tiene un pH entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, un pH entre aproximadamente 8.2 y 9.3. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, un pH que está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, un pH que está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una concentración del compuesto de la Fórmula I que es superior a aproximadamente 30 mg/mL. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una concentración del compuesto de la Fórmula I que es superior a aproximadamente 60 mg/mL. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una concentración del compuesto de la

Fórmula I que es superior a aproximadamente 90 mg/mL. Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una concentración del compuesto de la Fórmula I que es aproximadamente 120 mg/mL.

Descripción de las figuras

5 Las características de la presente divulgación se definen con particularidad en las reivindicaciones anexas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente divulgación por referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios descritos aquí, y los dibujos acompañantes de los cuales:

La figura 1 presenta un uso ilustrativo de un compuesto de la Fórmula I en una colonización en pulmón por células de melanoma B 16F 10 en ratones.

10 La figura 2 presenta un uso ilustrativo de un compuesto de la Fórmula I como modulador de un tumor de carcinoma de pulmón de Lewis crecido en ratones C57BL.

La figura 3 presenta un uso ilustrativo de un compuesto de la Fórmula I como un modulador del tumor de carcinoma de pulmón Lewis crecido en ratones C57BL.

15 La figura 4 presenta un uso ilustrativo de un compuesto de la Fórmula I y su respuesta IL-8 inducida por FVIIa en células de cáncer de seno humano MDA-MB-231.

La figura 5 presenta un ejemplo ilustrativo de la biodisponibilidad subcutánea de un compuesto de la Fórmula I en monos *Cynomolgus*.

La figura 6 presenta una gráfica ilustrativa de la concentración media en plasma de depósito y composiciones en gel en conejos.

20 La figura 7 presenta un estudio ilustrativo de concentraciones en plasma de un compuesto de la Fórmula I y de los cambios en tiempos de protrombina en ratones C57BL/6.

La figura 8 presenta datos IHC ilustrativos de la sobreexpresión del factor de tejidos en tumores.

La figura 9 presenta un ejemplo ilustrativo del Factor VIIa como complejo con TF expresado detectado en carcinoma pancreático primario.

25 La figura 10 presenta un modelo ilustrativo de la señalización de células mediada por el factor de tejido VIIa.

La figura 11 presenta una gráfica ilustrativa de una respuesta a dosis farmacodinámica lograda en humanos.

Descripción detallada de la invención

Ciertas definiciones

30 En ciertos casos, el Factor VII (de aquí en adelante, "Factor VII") es zimógeno (esto es, un precursor inactivo de enzimas). En ciertos casos, el FVII es convertido en una enzima activa (por ejemplo Factor VIIa).

En ciertos casos, el factor de coagulación en plasma VIIa (de aquí en adelante, "FVIIa") es una serina proteasa de plasma de 50 kilodalton (kDa) que participa en la regulación de la hemóstasis in vivo. En ciertos casos, el FVIIa se genera a partir del FVII por la proteólisis de uno o más enlaces peptídicos.

35 En ciertos casos, el factor de tejido (también denominado tromboplastina, factor III o CD142, de aquí en adelante, "TF") es una proteína que participa en la cascada de coagulación. En ciertos casos, el TF es un receptor. En ciertos casos, el TF comprende tres dominios. En ciertos casos, el TF comprende (a) un dominio que enlaza el factor VIIa (esto es, el dominio extracelular); (b) un dominio que cruza la membrana hidrófoba (esto es, el dominio transmembrana); y (c) un dominio de 21 aminoácidos de longitud dentro de la célula que está involucrada en la función de señalización de TF (esto es, el dominio citoplasmático). En ciertos casos, el TF forma un complejo con FVIIa.

40 El término "aceptable" con respecto a una composición, composición o ingrediente, tal como se utiliza aquí, significa que no tiene un efecto nocivo persistente sobre la salud general del individuo que está siendo tratado. Por "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza aquí, se hace referencia a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no abroga la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, esto es, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o sin interactuar de manera nociva con cualquiera de los componentes de la composición en la cual está contenido.

45

- 5 Tal como se utiliza aquí, mejora de los síntomas de una enfermedad, trastorno o condición particulares por administración de un compuesto o composición farmacéutica particulares hace referencia a cualquier disminución de la severidad, retardo en la aparición, disminución en la velocidad de progresión, o acortamiento de la duración, bien sea permanente o temporal, duradera o transiente que puede ser atribuida o estar asociada con la administración del compuesto o composición.
- "Antioxidantes" incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio y tocoferol. En ciertas realizaciones, los antioxidantes potencian la estabilidad química cuando se requiere.
- 10 "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje de la dosis administrada de compuestos divulgada aquí que se encuentra disponible en la circulación general del animal o del humano que están siendo estudiados. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa se define usualmente como 100% biodisponible (F%). "La biodisponibilidad oral" se refiere al grado en el cual los compuestos divulgados aquí son absorbidos en la circulación general cuando la composición farmacéutica es tomada oralmente en comparación con la inyección intravenosa.
- 15 "Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración de compuestos provista aquí en el componente de plasma de la sangre de un individuo. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos provistos aquí puede variar significativamente entre individuos, debido a una variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización divulgada aquí, la concentración en plasma sanguíneo de los compuestos provistos aquí varía de individuo a individuo. De la misma forma, los valores tales como concentración máxima en el plasma (C_{max}) o el tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma (T_{max}), o el área total bajo la curva de concentración de plasma-tiempo ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de individuo a individuo. Debido a esta variabilidad, en algunas realizaciones, la cantidad necesaria para constituir una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto provisto aquí varía de individuo a individuo.
- 20 "Materiales transportadores" incluyen cualquiera excipiente utilizado comúnmente en farmacéutica y debe ser seleccionado sobre la base de compatibilidad con los compuestos divulgados aquí y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales transportadores incluyen, por ejemplo, aglomerantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. "Materiales de vehículo farmacéuticamente compatibles" incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato de dipotasio, celulosa y conjugados de celulosa, azúcares, lactilato de estearoil sodio, carragenano, monoglicéridos, diglicéridos, almidón pregelatinizado, y similares.
- 25 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de la administración.
- 30 "Agentes dispersantes" y/o "agentes moduladores de la viscosidad incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos. Agentes facilitadores de la difusión/dispersantes incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone®), y los agentes dispersantes basados en carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropil celulosas (por ejemplo HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropil metilcelulosas (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, los cuales son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamina 908®, el cual es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietileno glicol, por ejemplo, el polietileno glicol tiene un peso molecular de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 hasta aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 hasta aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma acacia, goma guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, celulosícos, tales como por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona, carbómeros, polivinil alcohol (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. Plastificantes tales como celulosa o trietil celulosa también pueden utilizarse como agentes dispersantes. Agentes dispersantes útiles en dispersiones liposómicas y dispersiones
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

autoemulsificantes son dimiristoil fosfatidil colina, fosfatidil colina natural de huevos, fosfatidil glicerol natural de huevos, colesterol y miristato de isopropilo.

5 "Absorción de fármacos" o "absorción" se refieren típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de administración de un fármaco a través de una barrera hacia un vaso sanguíneo o al sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se mueve desde el tracto gastrointestinal hacia la vena porta o el sistema linfático. Los términos "coadministración" o similares, tal como se utilizan aquí, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes son administrados por la misma o diferentes rutas de administración o en el mismo o en momento diferente.

10 Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utilizan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que está siendo administrado el cual aliviará hasta cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. Por ejemplo, el resultado es la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto tal como se divulga aquí requerido para proveer un descenso clínicamente significativo en los
15 síntomas de la enfermedad sin efectos colaterales adversos indebidos. En otro ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" es aquella cantidad de un compuesto de la Fórmula I que es suficiente para producir un incremento estadísticamente significativo en la inhibición del factor VIIa tal como se determina mediante pruebas de coagulación estándar tales como el tiempo de protrombina. En una realización, una "cantidad efectiva" en cualquier caso individual se determina utilizando técnicas, tales como el estudio de escalamiento de dosis. El término
20 "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad efectiva" de un compuesto divulgado aquí es una cantidad efectiva para alcanzar un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos colaterales adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad efectiva" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" varía, en algunas realizaciones, de individuo a individuo, debido a variaciones en el metabolismo del compuesto administrado, edad, peso, condición general del individuo, la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada, y el juicio del médico que prescribe.
25

Los términos "potencia" o "potenciar" significan incrementar o prolongar bien sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto a la potenciación del efecto de los agentes terapéuticos, el término "potenciar" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, bien sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad efectiva para potenciar," tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada
30 para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado. Cuando se utilizan en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y transcurso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

35 El término "inhibir" incluye prevenir, hacer más lento, o reversar el crecimiento, malignidad o esparcimiento de un tumor en un paciente que tiene cáncer.

Los términos "kit" y "artículo de manufactura" se utilizan como sinónimos.

40 Una "concentración medible en suero" o "concentración medible en plasma", describe la concentración en suero sanguíneo o plasma sanguíneo, medida típicamente en mg, µg, o ng de agente terapéutico por ml, dl, o l de suero sanguíneo, presente en la corriente sanguínea después de la administración. Tal como se utiliza aquí, las concentraciones medibles en plasma se miden típicamente en ng/ml o µg/ml.

El término "modular", tal como se utiliza aquí, significa interactuar con cualquier objetivo bien sea directamente o indirectamente de tal manera que se altere la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo, o extender la actividad del objetivo.

45 Tal como se utiliza aquí, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador causa un incremento o disminución en la magnitud de una cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. Un modulador puede ser un modulador que haga disminuir la magnitud de una o más actividades de una molécula. Un modulador puede evitar completamente una o más actividades de una molécula. Un modulador puede ser un activador, el cual incrementa la
50 magnitud de al menos una actividad de la molécula. En ciertos casos la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se ocurre en ausencia del modulador.

"Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada con respecto a la concentración del fármaco en un sitio de acción

55 "Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan el alcance y mantenimiento de la concentración apropiada de un fármaco en un sitio de acción.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí se administran a un paciente susceptible de o de alguna otra forma en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición en particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso y similares.

5 Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos frecuentemente son útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están, en algunos casos, biodisponibles por administración oral mientras que el original no lo está. El profármaco, en algunos casos, tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto descrito aquí, el cual es administrado en forma de éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es nociva para la movilidad pero el cual es metabólicamente hidrolizado entonces al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido es metabolizado para revelar la unidad estructural activa. En ciertos casos, por administración in vivo, un producto es convertido químicamente a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente más activa del compuesto. En ciertos casos, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante uno o más pasos o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de tal forma que el compuesto activo se regenerará por administración in vivo. En un caso, el profármaco está diseñado para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos colaterales o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. Los compuestos provistos aquí, pueden ser convertidos en derivados profármacos adecuados. Por administración in vivo, los profármacos de los ésteres de los ácidos alquilcarbámicos provistos aquí, tales como, por ejemplo, los profármacos de los compuestos de la Fórmula (I), se dan metabolizados para proveer el éster del compuesto de ácido alquilcarbámico original, esto es, compuestos de la Fórmula (I) se formarán por metabolismo in vivo de los profármacos descritos aquí.

"Solubilizantes" incluyen compuestos tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxiethylpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilen glicol 200-600, glicofuroil, transcutoil, propilenglicol y isosorbide de dimetilo y similares.

"Estabilizadores", incluyen compuestos tales como agentes antioxidantes, reguladores, ácidos, conservantes y similares. En algunas realizaciones, la composición del modulador FVIIa comprende un estabilizador. Estabilizadores incluyen pero no se limitan a agentes que harán alguna de las siguientes acciones (1) mejorar la compatibilidad de excipientes con un contenedor, o con un sistema de administración, incluyendo una jeringa o una botella de vidrio, (2) mejorar la estabilidad de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, evitar la degradación), o (3) mejorar la estabilidad de la composición.

"Estado de equilibrio", tal como se utiliza aquí, es cuando la cantidad de fármaco administrado es igual a la cantidad de fármaco eliminado durante un intervalo de dosificación lo que da como resultado una meseta o una exposición constante del plasma al fármaco.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "individuo" se utiliza para indicar un mamífero, incluyendo un mamífero humano y un mamífero no humano. Los términos paciente, sujeto o individuo se utilizan de manera intercambiable.

"Surfactantes" incluyen compuestos tales como laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitano, monooleato de polioxietilen sorbitano, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. Algunos otros surfactantes incluyen glicéridos de ácidos grasos con polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo polioxietileno (60) de aceite de castor hidrogenado; y polioxietilén alquiléteres y alquilfenil éteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunos casos, se incluyen surfactantes para potenciar la estabilidad física o para otros propósitos.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "actividad objetivo" se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades objetivo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, enlazamiento por afinidad, transducción de señal, actividad enzimática, crecimiento de tumores y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o condición.

55 Los términos "trata", "tratar" o "tratamiento", tal como se utilizan aquí, incluyen el alivio, abatimiento o mejoramiento de los síntomas de una enfermedad o condición, evitar síntomas adicionales, mejorar o evitar las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, causando regresión de la enfermedad o condición,

aliviando una condición causada por enfermedad o condición, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o condición bien sea profiláctica y/o terapéuticamente.

5 Otros objetivos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos aquí serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican realizaciones específicas, se dan solamente a manera de ilustración.

La cascada de coagulación

10 La coagulación es uno de los procesos mediante los cuales se forman coágulos de sangre. En ciertos casos, la coagulación se inicia por lesión en un vaso sanguíneo. En ciertos casos, las plaquetas se agregan para sellar y/o reforzar el sitio de la lesión (esto es hemóstasis primaria). En algunos casos, los factores de coagulación forman cadenas de fibrina que fortalecen la agregación de las plaquetas (esto es, hemóstasis secundaria).

15 En ciertos casos, el daño a un vaso sanguíneo induce la expresión de un gen de un factor de tejido (TF). En ciertos casos, el TF forma un complejo con FVII. En ciertos casos, el enlace de TF y FVII da como resultado la activación de FVII. El FVII activo es llamado FVIIa. En ciertos casos, el complejo TF/FVIIa cataliza la conversión del Factor X del zimógeno inactivo en una proteasa activa, Factor Xa. En ciertos casos, un complejo TF/FVIIa cataliza la conversión del Factor zimógeno inactivo IX en una proteasa activa, Factor IXa. En ciertos casos, el factor Xa se enlaza al factor Va. En ciertos casos, un complejo de factor IXa/Factor Va convierte la protrombina en su forma activa, la trombina. En ciertos casos, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina.

20 La trombosis es la formación de un coágulo de sangre (o trombo) dentro de un vaso sanguíneo. En ciertos casos, la formación de un trombo obstruye el flujo de sangre a través del sistema circulatorio. En ciertos casos, las manifestaciones clínicas de la trombosis (esto es, la formación de coágulos sanguíneos en un vaso sanguíneo) incluyen infarto agudo del miocardio (AMI o ataque cardíaco); angina inestable (UA); y trombosis profunda de vena (esto es la formación de coágulos de sangre en extremidades inferiores; de aquí en adelante "DVT"). En ciertos casos, la formación de DVT da como resultado el desarrollo del embolismo pulmonar (PE). En ciertos casos, el desarrollo de un PE es fatal.

25 En ciertos casos, la trombosis ocurre sistémicamente (esto es, microcoágulos de todo el sistema vascular). La trombosis sistémica es conocida como coagulación intravascular diseminada (DIC). En ciertos casos, la DIC es el resultado de una infección viral (por ejemplo por el virus Ébola), sepsis, y/o artritis reumatoide. En ciertos casos, el DIC da como resultado una reducción de los factores de coagulación en circulación. En ciertos casos, una reducción en el número de factores de coagulación en circulación da como resultado un fallo orgánico múltiple, hemorragia y/o muerte.

30 En ciertos casos, la formación o embolización de coágulos de sangre en un vaso sanguíneo del cerebro da como resultado un infarto isquémico. En ciertos casos, los factores disparadores que llevan a un infarto son la fibrilación atrial o ritmo anormal en los atrios del corazón y aterosclerosis seguida por trombosis en la arteria principal que lleva del corazón al cerebro (arteria carótida).

35 En ciertos casos, la cascada de coagulación es activada aberrantemente en individuos con cáncer. En ciertos casos, la trombosis venosa es la primera indicación de malignidad en un individuo de otra forma saludable. En ciertos casos, el DIC se desarrolla en pacientes con carcinomas de próstata, estómago, colon, seno, ovario, pulmón, vesícula biliar y en pacientes con melanoma. En ciertos casos, las células tumorales desgarran fragmentos de la membrana que portan el TF. En ciertas instancias, las células tumorales producen sustancias solubles que inducen a expresión de TF en las células anfitrionas (por ejemplo, endotelio y monocitos).

40 En ciertos casos, la TF es expresada de manera aberrante como un tumor en las células (por ejemplo células de cáncer de pulmón, células de cáncer colorrectal, células de cáncer de seno, células de melanoma maligno, células gliomas, células de cáncer de próstata, células de cáncer gástrico, y/o células de cáncer de ovario). En ciertos casos, la expresión aberrante de TF da como resultado (parcial o totalmente) la iniciación de señalización angiogénica. En ciertos casos, una malignidad de célula tumoral (por ejemplo, en cáncer colorrectal y de seno) es proporcional al nivel de TF expresado en la célula.

45 En ciertos casos, la expresión aberrante de TF facilita la metástasis. En ciertos casos, la metástasis involucra la intravasación de células tumorales desde el tumor primario, supervivencia durante la circulación, detención durante la microcirculación, extravasación, y crecimiento tumoral en un sitio secundario. En ciertos casos, está involucrado un TF/FVIIa en múltiples procesos oncogénicos requeridos para el crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis de tumores.

50 En ciertos casos, la sobreexpresión de TF en fibrosarcoma de ratones da como resultado la subregulación de un gen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la subregulación de un gen trombospondina. En ciertos casos, la superregulación de un gen VEGF y la subregulación de un gen trombospondina dieron como resultado una vascularización incrementada de los tumores. En ciertos casos, la trombina potencia las interacciones de las células

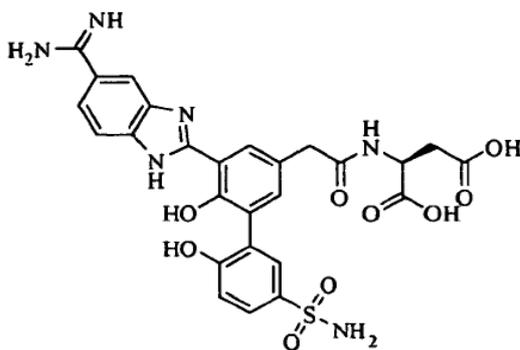
55

tumorales con la pared de un vaso sanguíneo sobrerregulando la molécula de adhesión célula-célula subreguladora en células endoteliales y/o la matriz subendotelial. En ciertos casos, la generación de trombina facilita la metástasis alterando la permeabilidad endotelial y/o superregulando la degradación de la matriz.

5 En ciertos casos, la anulación mediada por ARNs de TF tiene poco o ningún efecto sobre la proliferación celular y la formación esferoide in vitro.

I. Compuestos de la Fórmula I

Se describe aquí un modulador selectivo de moléculas pequeñas del Factor VIIa para el tratamiento de trastornos proliferativos (por ejemplo cáncer), y/o un trastorno tromboembólico. La estructura del modulador de moléculas pequeñas del factor VIIa es (también denominada aquí como Fórmula I):



10 Por ejemplo, como se muestra en la Figura 1, el compuesto de la Fórmula I evita la colonización de los pulmones por células de melanoma B16F10 en ratones. En este experimento, el compuesto de la Fórmula I fue administrado por vía subcutánea 1.5 horas antes de la inoculación de células tumorales, y luego a 4.5 horas y 24 horas después de la inoculación de las células tumorales. En la ausencia del compuesto de la Fórmula I (esto es, el vehículo solamente), se forma un número sustancial de colonias en la mayoría de los ratones inoculados. Sin embargo, después de la
15 dosis 3 x de 50 mg/kg del compuesto de la Fórmula I, se formaron sustancialmente más pocas colonias en los ratones. En la dosis más alta de 3 x 100 mg/kg, el número de colonias cayó adicionalmente. Como resultado, en algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I inhibe la metástasis de células tumorales.

20 En aún otro ejemplo, como se muestra en la Figura 2, el compuesto de la Fórmula I inhibe el crecimiento del tumor de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL. En este ejemplo, el compuesto de la Fórmula I fue administrado por vía subcutánea comenzando 4 días después de la implantación de las células tumorales en los ratones (las dos programaciones de dosificación diferentes están descritas en la Figura 2). Como puede verse en la Figura 2, hubo al menos una reducción del 50% ($p < 0.01$) en el volumen del tumor, dependiendo de la programación de dosificación usada. Como resultado, el compuesto de la Fórmula I inhibe el crecimiento de células tumorales.

25 En un estudio de seguimiento de la supresión de tumores, el compuesto de la Fórmula I redujo el crecimiento de tumores de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL en aproximadamente 50% cuando se da dos veces al día en dosis subcutáneas de 22.5, 45, y 90 mg/kg (Figura 3).

30 En otro ejemplo, como se muestra en la Figura 4, células de cáncer de seno humano MDA-MB-231 fueron incubadas en presencia del FVIIa in vitro. La secreción de la quimioquina IL-8 se incrementó hasta 3 veces con respecto a la línea base. La adición de una concentración de 1 μ M de un compuesto de la Fórmula I al medio, abrogó por completo la respuesta a IL-8 inducida por FVIIa.

35 En aún otro ejemplo, como se muestra en la Figura 5, se llevó a cabo un estudio en monos cynomolgus con el compuesto de la Fórmula I. Se llevó a cabo una administración intravenosa y subcutánea para determinar su biodisponibilidad subcutánea. La biodisponibilidad subcutánea del compuesto de prueba después de una dosis individual de 10.7 mg/kg fue estimada en $138 \pm 33\%$. La desviación estándar relativa para la exposición sistémica (AUC) después de la dosificación subcutánea fue de 20.9% ($n = 3$).

40 Uno de los aspectos descritos aquí es el uso de un modulador de moléculas pequeñas del Factor VIIa, en particular el compuesto de la Fórmula I, para el tratamiento de cáncer. En tal aspecto, un paciente humano que tiene cáncer recibe la administración de una composición farmacéuticamente aceptable que contiene el compuesto de la Fórmula I. Cánceres primarios relevantes incluyen: cáncer cortical adrenal, cáncer anal, cáncer del ducto biliar, cáncer de la vejiga, cáncer de hueso, tumores cerebrales CNS en adultos (incluyendo gliomas, astrocitoma, glioblastoma, oligodendroglioma, y meningioglioma), metástasis en cerebro, cáncer de seno, cáncer cervical, linfoma no Hodgkin infantil, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de esófago, familia Ewing de tumores, cáncer de ojo,

5 cáncer de vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromales gastrointestinal, enfermedad trofoblásticas gestacionales, enfermedades malignas hematológicas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe y de la hipofaringe, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia infantil, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, tumores
 10 carcinoides de pulmón, linfoma no Hodgkin, cáncer de seno masculino, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplástico, cáncer de la cavidad nasal y paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de la cavidad oral y orofaríngea, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de la paratiroides, cáncer de pene, tumor de pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, sarcoma (osteosarcoma y rhabdomyosarcoma), cáncer de piel con melanoma, cáncer de piel no melanoma,
 15 cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva y macroglobulinemia de Waldenstrom. Tumores metastásicos relevantes incluyen metástasis de hueso, metástasis de cerebro, metástasis de hígado, metástasis de pulmón y metástasis de tejidos blandos. En una realización, el cáncer se selecciona de: cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de seno, melanoma maligno, cáncer ovárico y cáncer pancreático.

15 El tratamiento del cáncer incluye inhibir el crecimiento del tamaño de un tumor, inhibir la angiogénesis asociada con un tumor, y/o inhibir la metástasis de un tumor.

Además, en algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I se usa para tratar un paciente en el cual la actividad del Factor VIIa contribuye a la sintomatología o la severidad de una enfermedad o condición. También, en
 20 otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula I se utiliza para tratar un paciente en el cual la formación del complejo TF-FVIIa contribuye a la sintomatología o severidad de una enfermedad o condición. El método del tratamiento comprende administrar al paciente el compuesto de la Fórmula I, el cual sirve como un modulador de la actividad del factor VIIa.

Las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí se administran para tratamientos profilácticos y/o
 25 terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad, condición o trastorno, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad, trastorno o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y transcurso de la enfermedad, desorden o condición, terapias previas, el estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En algunos casos, en el caso donde la condición del paciente no mejora, a discreción del doctor la administración de
 30 los compuestos se administra crónicamente, esto es, durante un período extendido de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de alguna otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

En otros casos, en el caso en donde el estatus del paciente no mejora, a discreción del doctor la administración de
 35 los compuestos se de manera continua. En casos adicionales la dosis del fármaco que está siendo administrada es reducida temporalmente o suspendida temporalmente durante una cierta longitud de tiempo (esto es, unas "vacaciones de fármaco"). La longitud de las vacaciones de fármaco varía entre 2 días y 1 año, incluyendo a manera de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días. En otros casos, la reducción de la dosis durante unas vacaciones de fármaco va desde
 40 aproximadamente 10% hasta aproximadamente 100%, incluyendo a manera de ejemplo solamente aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, y
 45 aproximadamente 100%.

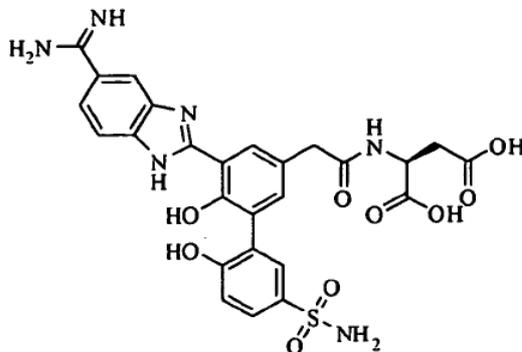
Una vez que se ha presentado una mejora en las condiciones del paciente, se administra una dosis de
 50 mantenimiento si es necesaria. Subsecuentemente, la dosificación o la frecuencia de la administración, o ambas, pueden ser reducidas, como función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la enfermedad, trastorno o condición mejorada se retiene. Los pacientes sin embargo, pueden requerir tratamiento intermitente sobre una base de largo plazo a cualquier recurrencia de los síntomas.

II. Composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto I

Se proveen aquí composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito aquí y un diluyente, excipiente o
 55 vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí son administrados como composiciones farmacéuticas en las cuales los compuestos descritos aquí se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsificación, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o

reguladores. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas también contienen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Se presentan aquí composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo.



5

(Fórmula I)

En algunos casos, la composición tiene una concentración de un compuesto de la Fórmula I entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 10 y aproximadamente 90 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 40 y aproximadamente 60 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 50 y aproximadamente 80 mM. En algunos casos la composición tiene una concentración de un compuesto de la fórmula I entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 mM.

En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es mayor de aproximadamente 90 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml.

La composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de las mismas. La base es hidróxido de sodio.

La composición comprende adicionalmente un regulador.

El regulador es trometamina. La trometamina tiene la fórmula química: 2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol. Es un compuesto químico de alcalinidad media que puede ser utilizado para regular una composición hasta un rango de pH de aproximadamente 7 hasta aproximadamente 9.

Cuando se utilizan uno o más reguladores en las composiciones de la presente divulgación, se combinan, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y están presentes en la composición final, por ejemplo en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la cantidad de regulador es una cantidad tal que el pH de la composición no interfiere con el sistema de regulación natural del cuerpo. En algunos casos, la concentración del regulador presente en la composición va de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 200 mM. En algunos casos, la concentración del regulador presente en la composición va de aproximadamente 20 mM a 100 mM.

En algunas realizaciones, el pH de la composición es tal que es adecuado para administración subcutánea a un paciente humano sin causar irritación u otros efectos colaterales no deseados. El pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9.

En algunos casos, las composiciones farmacéuticas descritas aquí son estables con respecto a uno o más del pH o degradación del compuesto durante un período de cualquiera de al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al

5 menos aproximadamente 5 semanas, al menos aproximadamente 6 semanas, al menos aproximadamente 7 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En otros casos, las composiciones descritas aquí son estables con respecto a uno o más de pH o degradación del compuesto durante un período de al menos aproximadamente 1 semana. También se describen aquí composiciones que son estables con respecto a uno o más de pH o degradación del compuesto durante un periodo de al menos aproximadamente 1 mes.

10 En algunos casos, la composición está en la forma de una solución acuosa. En algunos casos, la viscosidad de la composición es tal que es adecuada para administración subcutánea a un paciente humano. En algunos casos la composición está en la forma de una solución acuosa no viscosa dentro de los 15°C de temperatura ambiental (esto es, del ambiente). En algunos casos, la composición está en la forma de una solución acuosa no viscosa dentro de 10°C de la temperatura ambiente. En algunos casos, la composición está en la forma de una solución acuosa no viscosa dentro de los 5°C de la temperatura ambiente.

15 En algunos casos, la composición es una solución clara (es decir no hay precipitado visible en la solución). En algunos casos, el color de la composición es ámbar.

20 En algunos casos, la viscosidad de la composición se incrementa a medida que la temperatura disminuye desde la temperatura ambiente. En algunos casos, la viscosidad de la composición se incrementa cuando la temperatura de la composición está entre aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C (por ejemplo, temperatura de refrigerador). En algunos casos, la composición está en la forma de una solución espesada (por ejemplo gel, un semisólido, una pasta o una gelatina). En algunos casos la composición es más resistente a la degradación (esto es, estable) cuando está en la solución espesada en comparación con la solución acuosa no viscosa. En algunos casos, un porcentaje grande de un compuesto de la Fórmula I permanece disuelto (esto es, no se precipita, ni cristaliza fuera de la solución) en la solución espesada en comparación con la solución acuosa no viscosa. En algunos casos, la solución espesada permite almacenamiento a largo plazo. En algunos casos, la solución espesada tiene estabilidad incrementada en comparación con la solución acuosa no viscosa.

30 En algunos casos, la composición está en la forma de un gel. En algunos casos, la viscosidad de la composición es al menos 1000 cps. En algunos casos, la viscosidad de la composición es al menos 2500 cps. En algunos casos, la viscosidad de la composición es al menos 5000 cps. En algunos casos, la viscosidad de la composición es al menos 10,000 cps. En algunos casos, la viscosidad de las composiciones presentadas aquí se mide por cualquier medio adecuado. Por ejemplo, en algunos casos, se utilizan un LVDV-II+CP Cone Plate Viscometer y un Cone Spindle CPE-40 para calcular la viscosidad de las composiciones descritas aquí.

En algunos casos, la solución espesada es una masa opaca semisólida. En algunos casos, el color de la solución espesada es amarillo brillante.

35 En algunas instancias, el incremento en la temperatura hasta por encima de 2°C hasta aproximadamente 8°C da como resultado que la composición se revierta a una solución acuosa no viscosa (esto es, adecuada para administración subcutánea a través de una aguja de calibre estrecho). En algunos casos, un compuesto de la Fórmula I permanece disuelto en solución siguiendo la reversión hasta una solución no viscosa acuosa. En algunos casos, la temperatura se incrementa de cualquier manera adecuada (por ejemplo, fricción, agitación, batido, la aplicación de calor).

40 En algunas realizaciones, la composición descrita aquí es fácilmente administrable por vía subcutánea a un paciente humano. En algunos casos, las composiciones descritas aquí son fácilmente administrables por vía subcutánea a un humano mediante una aguja con un calibre de aproximadamente 20 (esto es, el diámetro externo nominal de 0.902 mm) y aproximadamente 33 (esto es el diámetro externo nominal de 0.203 mm). En algunos casos, las composiciones descritas aquí son fácilmente administrable por vía subcutánea a un humano mediante una aguja con un calibre de aproximadamente 22 (esto es, el diámetro externo nominal de 0.711 mm) y aproximadamente 31 (esto es, el diámetro externo nominal de 0.254 mm). En algunas realizaciones, las composiciones descritas aquí son administrables fácilmente por vía subcutánea a un paciente humano mediante una aguja con un calibre entre aproximadamente 24 (esto es, el diámetro externo nominal es 0.559 mm) y aproximadamente 29 (esto es, el diámetro externo nominal es 0.330 mm). En algunas realizaciones, las composiciones descritas aquí son fácilmente administrables por vía subcutánea a un paciente humano mediante una aguja con un calibre entre aproximadamente 25 (esto es, el diámetro externo nominal es 0.508 mm) y aproximadamente 27 (esto es, el diámetro externo nominal es 0.406 mm).

Otros excipientes

55 En algunos casos, las composiciones descritas aquí incluyen excipientes, otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución y sales para regular la presión osmótica. En otros casos, los excipientes, vehículos,

adyuvantes, son útiles en la formación de una composición espesada farmacéuticamente aceptable. En una instancia adicional, la composición espesada farmacéuticamente aceptable está en la forma de una composición en gel.

5 En algunos casos, las composiciones comprenden un agente estabilizante. En algunos casos, el agente estabilizante se selecciona de, por ejemplo, ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrofílicos de ácidos grasos, polivinilpirrolidonas, polivinil éteres, polivinil alcoholes, hidrocarburos, polímeros hidrófobos, polímeros absorbentes de la humedad, y combinaciones de los mismos. En algunos casos se usan amidas análogas de los estabilizadores. En un caso adicional, el
10 estabilizador escogido cambia la hidrofobicidad de la composición (por ejemplo, ácido oleico, ceras), o mejora el mezclado de diversos componentes en la composición (por ejemplo, etanol), controla el nivel de humedad en la fórmula (por ejemplo, PVP o polivinilpirrolidona), controla la movilidad de la fase (sustancias con puntos de fusión más altos que la temperatura ambiente tales como ácidos grasos de cadena larga, alcoholes, ésteres, éteres, amidas, etc., o mezclas de los mismos; ceras), y/o mejora la compatibilidad de la fórmula con materiales de encapsulamiento (por ejemplo ácido oleico o cera). En otra instancia algunos de estos estabilizadores se utilizan
15 como solventes/cosolventes (por ejemplo, etanol). En un caso adicional, los estabilizadores están presentes en cantidad suficiente para inhibir la degradación de un compuesto de la Fórmula I. Ejemplos de tales agentes estabilizadores, incluyen, pero no se limitan a: (a) aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 2% p/v de glicerol, (b) aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 1% p/v de metionina, (c) aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 2% p/v de monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM hasta aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% de p/v de ácido ascórbico, (f) 0.003% hasta
20 aproximadamente 0.02% p/v de polisorbato 80, (g) 0.001% hasta aproximadamente 0.05% p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos .

25 Otras composiciones útiles incluyen uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiere. Antioxidantes adecuados incluyen, a manera de ejemplo solamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio. En un caso, los antioxidantes se seleccionan de agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizadores en general.

Aún otras composiciones útiles incluyen uno o más surfactantes para potenciar la estabilidad física o para otros propósitos. Surfactantes no iónicos adecuados incluyen glicéridos de polioxietilén ácidos grasos y aceites vegetales,
30 por ejemplo, polioxietilén (60) aceite de castor hidrogenado; y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

En algunos casos, la composición comprende un agente de gelificación. Agentes de gelificación adecuados para uso en la preparación de la composición en gel del modulador FVIIa incluyen, pero no se limitan a, celulosas, derivados de celulosa, éteres de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa,
35 hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa), goma guar, goma de xantano, goma de algarrobo, alginatos (por ejemplo ácido algínico), silicatos, almidón, tragacanto, polímeros de carboxivinilo, carragenano, parafina, petrolato y cualquier combinación o mezcla de los anteriores. Otros geles basados en glicerina corrientemente disponibles comercialmente compuestos derivados de glicirrina, geles conjugados o entrecruzados, matrices, hidrogeles y polímeros, así como gelatina y sus derivados, alginatos y geles basados en alginato, e incluso diversos compuestos de hidrogel y derivados de hidrogeles nativos y sintéticos se consideran
40 como útiles en la composición de las composiciones del modulador FVIIa. En algunos casos, los geles incluyen, pero no se limitan a, hidrogeles de alginato, Gel SAF (ConvaTec, Princeton, NJ), Gel hidroadactivo Duoderm (ConvaTec), Nu-gel (Johnson & Johnson Medical, Arlington, Tex); Carrasyn (V) hidrogel Acemannan (Carrington Laboratories, Inc., Irving, Tex); geles de glicerina Elta hidrogel (Swiss-American Products, Inc., Dallas, Tex) y K-Y Sterile (Johnson & Johnson). En casos adicionales, geles biocompatibles biodegradables también representan compuestos presentes
45 en la composiciones de modulador FVIIa descritos aquí.

En algunos casos, la composición comprende un agente de suspensión. Agentes de suspensión útiles incluyen por ejemplo solamente, compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, por ejemplo el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 hasta aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 hasta
50 aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa acetato estearato, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como por ejemplo goma de tragacanto y goma acacia, goma guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona y similares. En algunos casos, las suspensiones acuosas útiles también contienen uno o más polímeros como agentes de suspensión. Polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros
55 que contienen carboxilo entrecruzados

En algunos casos, la composición comprende un surfactante adicional (cosurfactante) y/o agente de regulación. En algunos casos, el surfactante y/o el agente de regulación es a) agentes lipofílicos naturales y sintéticos, por ejemplo, fosfolípidos, colesterol y ésteres de ácidos grasos de colesterol y derivados de los mismos; b) surfactantes no iónicos, los cuales incluyen por ejemplo, ésteres de alcoholes grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (Spans), ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietileno (por ejemplo monooleato de sorbitano polioxietileno (20) (Tween 80), monoestearato de sorbitano polioxietileno (20) (Tween 60), monolaurato de sorbitano polioxietileno (20) (Tween 20) y otros Tweens, ésteres de sorbitano, ésteres de glicerol, por ejemplo, triacetato de Miril y glicerol (triacetina), polietilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico, polisorbato 80, poloxámeros, poloxaminas, derivados de aceite de castor de polioxietileno (por ejemplo, Cremophor® RH40, Cremphor A25, Cremphor A20, Cremphor® EL) y otros cremofors, sulfosuccinatos, alquil sulfatos (SLS); ésteres de ácidos grasos de glicerilo PEG tales como caprilato/caprato de PEG-8 glicerilo (Labrasol), caprilato/caprato de PEG-4 glicerilo (Labrafac Hidro WL 1219), gliceril laurato de PEG-32 (Gelucire 444/14), mono oleato de PEG-6 glicerilo (Labrafil M 1944 CS), linoleato de glicerilo PEG-6 (Labrafil M 2125 CS); ésteres de propilenglicol de ácidos mono y di-grasos, tales como laurato de propilenglicol, caprilato/caprato de propilenglicol; Brij® 700, ascorbil-6-palmitato, estearilamina, lauril sulfato de sodio, polioxietilenglicol trirricinooleato, y cualquier combinación o mezclas de los anteriores; c) los surfactantes aniónicos incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, sulfosuccinato de sodio, dioctilo, alginato de sodio, alquil polioxietileno sulfatos, laurilsulfato de sodio, trietanolamina estearato, laurato de potasio, sales biliares, y cualquier combinación o mezclas de los mismos; y d) surfactantes catiónicos tales como compuestos cuaternarios de amonio, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, y cloruro de lauril dimetil bencilamonio.

En algunos casos, cuando se utilizan uno o más cosurfactantes en las composiciones de la presente divulgación, se combinan, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable y está presente en la composición final, por ejemplo, en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 10%.

En algunos casos, las composiciones descritas aquí comprenden un diluyente. En algunas realizaciones, el diluyente es una sal disuelta en soluciones reguladas (por ejemplo, solución salina regulada con fosfato), lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato dicalcio dibásico, fosfato dicalcio dihidratado, fosfato tricálcico, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por aspersion; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, diluyentes con base en sacarosa, azúcar de confitería, sulfato monobásico de calcio monohidratado, sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio trihidratado, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa, celulosa pulverizada, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita o combinaciones de los anteriores.

En algunos casos, las composiciones divulgadas aquí son isotónicas. Las composiciones isotónicas se proveen mediante la adición de un agente de tonicidad. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a cualquier azúcar, sal o cualquier combinación o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, tales como, pero no limitados a dextrosa y cloruro de sodio. En casos adicionales, los agentes de tonicidad están presentes en una cantidad que va desde aproximadamente 100 mOsm/kg hasta aproximadamente 500 mOsm/kg. En algunos casos, el agente de tonicidad está presente en una cantidad que va desde aproximadamente 200 mOsm/kg hasta aproximadamente 400 mOsm/kg, desde aproximadamente 280 mOsm/kg hasta aproximadamente 320 mOsm/kg.

Composiciones útiles incluyen también una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un rango aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

En algunos casos, las composiciones divulgadas aquí comprenden conservantes. Conservantes adecuados para uso en las composiciones descritas aquí incluyen, pero no se limitan a ácido benzoico, ácido bórico, p-hidroxibenzoatos, fenoles, compuestos fenólicos clorados, alcoholes, compuestos cuaternarios, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio o cloruro de cetilpiridinio), dióxido de cloro estabilizado, mercuriales (por ejemplo merfen o tiomersal), o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el conservante es metilparabeno. En algunas realizaciones, el metilparabeno está en una concentración de aproximadamente 0.05% hasta aproximadamente 1.0%, de aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 0.2%.

En algunos casos, las composiciones divulgadas aquí comprenden un agente potenciador de la viscosidad. Agentes de viscosidad tales como, pero no limitados a bentonita, carbómero, ceratonia, alcohol cetoestearílico, quitosano, dióxido de silicio coloidal, ciclometicona, hipromelosa, silicato de magnesio y aluminio, maltitol, maltodextrina, triglicéridos de cadena media, polidextrosa, alcohol polivinílico, alginato de propileno glicerilo, alginato de sodio, tragacanto y cualquier combinación o mezclas de los mismos son adecuados para uso en las composiciones descritas aquí. Además, agentes de contraste en viscosidad tales como yodixanol (Visipaque, Amersham Health), y

medios basados en sacarosa tales como isobutirato acetato de sacarosa (SAIB) (Eastman Chemical Company, Kingsport, Tenn.) también se contemplan como útiles en algunos casos.

5 En algunos casos, la composición se formula como una composición espesada, que comprende desde aproximadamente 100 µg hasta aproximadamente 500 µg de un compuesto de la Fórmula I o una dosis terapéuticamente equivalente de un compuesto de la Fórmula I, una base de polisorbato, un agente de viscosidad farmacéuticamente aceptable y agua para inyección, siendo suficiente la concentración de viscosidad en el agua para proveer la composición en gel con una viscosidad final de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 50,000 cP. En ciertos casos, la viscosidad del gel está en el rango de aproximadamente 100 hasta 10,000 cP, aproximadamente 200 cP hasta aproximadamente 1.000 cP, aproximadamente 250 cP hasta aproximadamente 350 cP, aproximadamente 300 hasta aproximadamente 320 cP. En otros casos, cuando se desea un medio aún más viscoso, el gel biocompatible comprende al menos aproximadamente 65%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 75%, o incluso al menos aproximadamente 80% o similar en peso del compuesto de la Fórmula I. En muestras altamente concentradas, la composición espesada biocompatible comprende al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95% o más en peso del modulador de FVIIa.

20 Bases adecuadas para uso en una composición espesada que comprende un compuesto de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, cualquier solvente farmacéuticamente adecuado. Por ejemplo, solventes adecuados incluyen polialquilenglicoles tales como pero no limitándose a, polietilenglicol (PEG) y cualquier combinación o mezclas de los mismos. En otras realizaciones, la base es una combinación de un surfactante y un solvente farmacéuticamente aceptables.

25 En algunos casos, otras bases incluyen, estearil fumarato de sodio, cetil sulfato de dietanolamina, isoestearato, aceite de castor polietoxilado, cloruro de benzalconio, nonoxil 10, octoxinol 9, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitano (monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, laurato de sorbitano, oleato de sorbitano, palmitato de sorbitano, estearato de sorbitano, dioleato de sorbitano, sesqui isoestearato de sorbitano, sesquiestearato de sorbitano, tri isoestearato de sorbitano), sales farmacéuticas aceptables de lecitina de los mismos y combinaciones o mezclas de los mismos.

30 En casos adicionales, la base puede ser polietilenglicol. El polietilenglicol está disponible en muchos diferentes grados que tienen pesos moleculares variables. Por ejemplo, el polietilén glicol está disponible como PEG 200; PEG 300; PEG 400; PEG 540 (mezcla); PEG 600; PEG 900; PEG 1000; PEG 1450; PEG 1540; PEG 2000; PEG 3000; PEG 3350; PEG 4000; PEG 4600 y PEG 8000. Para propósitos de la presente divulgación, todos los grados de polietilenglicol se contemplan para uso en la preparación de una base de un compuesto de la Fórmula I. En algunos casos, el polietilén glicol utilizado para preparar una base de un compuesto de la Fórmula I es PEG 300.

35 En otros casos, la base puede ser un polisorbato. Los polisorbatos son surfactantes no iónicos o ésteres de sorbitano. Los polisorbatos útiles en la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 (Tween 80) y cualquier combinación o mezclas de los mismos. En casos adicionales, el polisorbato 80 se utiliza como base farmacéuticamente aceptable.

40 En algunos casos, unas composiciones espesadas basadas en glicerina solubles en agua utilizadas en la preparación de vehículos de administración farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I contienen al menos aproximadamente 0.1% del compuesto de glicerina soluble en agua o más. En algunos casos, el porcentaje de un compuesto de Fórmula I varía entre aproximadamente 1% y aproximadamente 95%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 60% o más del peso o volumen de la composición del modulador farmacéutico FVIIa total. En algunos casos, la cantidad del compuesto de gel en cada composición terapéuticamente útil se prepara de tal manera que se obtendrá una dosificación adecuada en cualquier dosis unitaria dada del compuesto. Factores tales como solubilidad, biodisponibilidad, vida media biológica, ruta de administración, vida útil del producto, así como otras consideraciones farmacológicas se contemplan aquí y se presenta aquí la preparación de tales composiciones farmacéuticas.

50 En algunos casos, la composición comprende adicionalmente uno o más complejos lipídicos, liposomas, nanocápsulas, microesferas u otros agentes que potencian o facilitan la farmacocinética del modulador de FVIIa. En otras instancias, las composiciones de la presente divulgación se formulan y pretenden para uso en terapia, particularmente en la terapia de mamíferos, incluyendo humanos, animales domesticados y animales bajo el cuidado de un veterinario u otro practicante de medicina entrenado en animales, que tengan, o se sospecha que tienen, o están en riesgo de desarrollar una o más enfermedades, trastornos o disfunciones, incluyendo por ejemplo, tumores cancerosos.

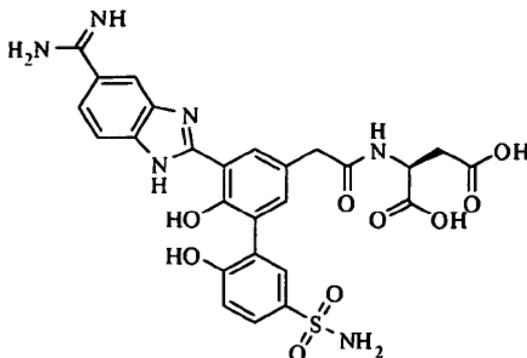
55 En algunos casos, se usa una composición en gel individual, en la cual al menos está presente un modulador de FVIIa, mientras que en otros casos, se usa una composición farmacéutica que comprende una mezcla de dos o más composiciones en gel distintas, en las cuales al menos está presente un modulador de FVIIa. En algunos casos, las

combinaciones de soles, geles y/o matrices biocompatibles también se emplea para proveer características deseables a las composiciones del modulador de FVIIa. En ciertos casos, las composiciones en gel son entrecruzadas por uno o más agentes para alterar o mejorar las propiedades del modulador de FVIIa.

5 En un caso, las combinaciones de uno o más facilitadores de la erosión con uno o más facilitadores de la difusión también se usan en las presentes composiciones.

Métodos de Preparación

Se describe aquí un método para formular una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, que comprende mezclar una solución acuosa de un compuesto de la Fórmula I:



10 (Fórmula I)

con un regulador y uno o más agentes de ajuste de pH y ajustar el pH de la composición hasta que el pH de la composición esté entre aproximadamente 8.0 y 9.5.

15 En algunos casos, el regulador son fosfatos alcalinos, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina y glutamato. En algunos casos, el regulador es trometamina.

20 En algunos casos, el agente de ajuste del pH es una base, un ácido o combinaciones de los mismos. En algunos casos, la base es una solución de hidróxido de sodio. La solución de hidróxido de sodio para titulación de pH se preparó disolviendo la cantidad apropiada de hidróxido de sodio, NF en agua estéril para inyección, USP para alcanzar una solución 2 N. En algunos casos, el ácido es una solución de ácido clorhídrico. La solución de ácido clorhídrico para titulación del pH fue preparada mezclando ácido clorhídrico, NF con agua estéril para inyección, USP para lograr una solución 1 N.

25 En algunos casos, la composición se prepara disolviendo hidróxido de sodio, NF y trometamina, USP en agua estéril para inyección, USP. En algunos casos, un compuesto de la Fórmula I se agrega al hidróxido de sodio y a la solución de trometamina en porciones para evitar la formación de grumos. En algunos casos, el pH se ajusta después de que cada porción de sustancia farmacéutica se agrega por adición gota a gota de una solución de hidróxido de sodio 2 N.

30 En algunos casos, el pH de la composición final se mide y ajusta con soluciones de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para llevar el pH entre aproximadamente 8.2 y aproximadamente 9.3. En algunos casos, el pH se ajusta entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH se ajusta entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH se ajusta entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunos casos, la composición se lleva a un peso final con agua estéril para inyección USP

35 En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml.

Rutas de administración

Las composiciones descritas aquí se formulan para administración a un individuo a través de cualquier medio convencional que incluye, pero no se limita a rutas de administración subcutáneas, otras parenterales (por ejemplo, intravenosa o intramuscular), o transdérmica.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas aquí se formulan para administración subcutánea.

5 En algunos casos, las composiciones descritas aquí comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunos casos, las composiciones descritas aquí comprenden agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cromofor y similares), mezclas adecuadas de las mismas, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.

10 En algunos casos, las composiciones descritas aquí contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. En casos adicionales, también es deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares.

15 La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante el uso de agentes que retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Las composiciones de suspensión del modulador de FVIIa diseñados para liberación extendida a través de inyección subcutánea o intramuscular evitan el metabolismo del primer paso y serán necesarias dosificaciones más bajas del compuesto de la Fórmula I descrito aquí para mantener los niveles de plasma de aproximadamente 50 ng/ml. En tales composiciones, el tamaño de partícula del compuesto de Fórmula I y el rango de los tamaños de partícula del compuesto de la Fórmula I se utilizan para controlar la liberación de un compuesto de la Fórmula I controlando la rata de disolución en grasa o músculo.

20

25 En un caso, para las inyecciones subcutáneas, los compuestos descritos aquí se formulan en soluciones acuosas, en reguladores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o regulador en solución salina fisiológica. En algunos casos, para inyecciones subcutáneas, las composiciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, con reguladores o excipientes fisiológicamente compatibles.

30 En otros casos las composiciones son estables bajo las condiciones de manufactura y almacenamiento y se conservan contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. En casos adicionales, el portador es un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, polioliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y/o aceites vegetales. En otros casos se mantiene la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de surfactantes. En algunos otros casos, la prevención de la acción de los microorganismos se logra mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En otros casos, las composiciones comprenden agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. En casos adicionales, la absorción prolongada de las composiciones inyectables se logra mediante el uso en la composición de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

35

40 En algunos casos, se emplea un medio acuoso estéril. A manera de ejemplo solamente, en un caso, un compuesto de la Fórmula I es disuelta en 1 ml de solución de NaCl isotónica y se agrega a 1000 ml de fluido de hipodermoclasia o inyectado en el sitio propuesto de infusión (véase, por ejemplo "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 y 1570-1580). En algunos casos, la variación en la dosificación depende de la condición del individuo que está siendo tratado. En otros casos, la persona responsable de la administración determinará, en cualquier evento, la dosis apropiada para el individuo individual. Además, en otros casos, son composiciones para administración humana donde las preparaciones logran esterilidad, pirogenicidad y los estándares generales de seguridad y pureza según lo requieren los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

45 En otros casos, las composiciones descritas aquí son administradas en el sitio deseado, por ejemplo, a través de inyección, infiltración, instilación, implantación, irrigación, o combinaciones de los anteriores. La administración por cualquiera de estos métodos incluye el uso de un sistema de administración tal como a manera de ejemplo un dispositivo de aplicación tal como, pero no limitándose a, una jeringa, un tubo, y/o un paño estéril (por ejemplo gasa).

50 En algunos casos, la administración parenteral comprende una inyección de bolus o una infusión continua. En otro caso, las composiciones para inyección se presentan en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante agregado. En un caso, la composición farmacéutica descrita aquí está en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y contiene agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. En un caso, el compuesto de la Fórmula I es una composición inyectable.

55

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, en otros casos, las suspensiones de los compuestos activos se preparan como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En casos adicionales, las suspensiones para inyección acuosas contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa, sorbitol, o dextrano. En aún una instancia adicional, la suspensión también contiene estabilizadores o agentes adecuados que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir que preparación de soluciones altamente concentradas. En otro caso, el ingrediente activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

En un caso, la administración del compuesto se presenta de una forma local en vez de sistémica, por ejemplo, a través de inyección del compuesto directamente en un tejido muscular o un órgano en particular, frecuentemente en una preparación de depósito o una composición de liberación sostenida. En algunos casos, tales composiciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo de manera subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otros casos, la administración de un compuesto de la Fórmula I se presenta en un sistema de administración de fármacos direccionados, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de un órgano. En algunas otras realizaciones, los liposomas son direccionados y tomados selectivamente por el órgano. En un caso adicional, el fármaco es provisto en la forma de una composición de liberación rápida, en la forma de una composición de liberación extendida, o en la forma de una composición de liberación intermedia.

En algunos casos, las composiciones transdérmicas descritas aquí son administradas utilizando una variedad de dispositivos de administración transdérmica. En algunos casos, el dispositivo de administración transdérmica usado con las composiciones del modulador de FVIIa descritas aquí comprende una fuente de poder, radiofrecuencia o una breve corriente eléctrica a microelectrodos en la piel creando "canales" o "poros" en el stratum corneum para facilitar la administración de la composición del modulador de FVIIa. En otros casos, el dispositivo de administración transdérmica comprende un medio para generar poros en el stratum corneum, por ejemplo, microcortes, aplicación de energía sónica o punción hidráulica, para facilitar la administración de la composición del modulador de FVIIa. Los poros descritos por los métodos aquí típicamente son de alrededor de 20-50 micrones de profundidad y no se extienden en áreas de inervación o vascularización.

Las formas de dosificación transdérmica descritas aquí incorporan ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables. En general, las composiciones transdérmicas descritas aquí comprenden al menos tres componentes: (1) una composición moduladora de FVIIa; (2) un potenciador de penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, en algunas realizaciones, las composiciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero no limitándose a, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüento, y similares. En algunos casos, la composición transdérmica comprende adicionalmente un material de soporte tejido o no tejido para potenciar la absorción y evitar el retiro de la composición transdérmica de la piel. En otros casos, las composiciones transdérmicas descritas aquí mantienen un estado saturado o supersaturado para promover la difusión hacia dentro de la piel.

Otra composición útil para la administración de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I emplea dispositivos de administración transdérmicos ("parches"). En algunos casos, tales parches transdérmicos se utilizan para proveer infusión continua o discontinua del compuesto de la Fórmula I en cantidades controladas. Se describe aquí la construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos. En casos adicionales, tales parches se construyen para administración continua, pulsátil o por demanda de los agentes farmacéuticos. Aún adicionalmente, la administración transdérmica de los compuestos de la Fórmula I se logra por medio de parches iontoforéticos y similares. En aún un caso adicional, los parches transdérmicos proveen administración controlada de los compuestos. La rata de absorción se disminuye utilizando membranas que controlan la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o de gel. Por el contrario, en otros casos, se utilizan potenciadores de la absorción para incrementar la absorción. En algunos casos, las composiciones adecuadas para la administración transdérmica se presentan como parches discretos y pueden ser emulsiones lipofílicas o reguladas, soluciones acuosas, disueltos y/o dispersos en un polímero o un adhesivo. En un caso, los parches transdérmicos se colocan sobre diferentes porciones del cuerpo del paciente.

En algunos casos, las composiciones adecuadas para administración transdérmica de los compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y son emulsiones lipofílicas o reguladas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o un adhesivo. En otros casos, tales parches son construidos para la administración continua, pulsátil o por demanda de los agentes farmacéuticos. Aún adicionalmente, algunos casos comprenden la administración transdérmica de los compuestos de la Fórmula I lograda por medio de parches iontoforéticos y similares. Adicionalmente, en algunos casos, los parches transdérmicos proveen administración controlada de los compuestos de la Fórmula I. En casos adicionales la velocidad de absorción se disminuye utilizando membranas para el control de la velocidad, o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. Por el contrario, en otros casos, se utilizan potenciadores de la absorción para incrementar la absorción. En algunos casos, los potenciadores de la absorción o vehículos incluyen solventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de

la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos en la forma de una banda comprenden un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

5 En algunos casos, el compuesto de la Fórmula I se disuelve en un solvente farmacológicamente aceptable, absorbible para lograr el paso a través de la capa externa del cuerpo. Solventes adecuados incluyen alcoholes que contienen de dos a 10 átomos de carbono, tales como hexanol, ciclohexanol, alcohol bencílico, 1,2-butanodiol, glicerol y alcohol amílico; hidrocarburos que tienen de cinco a 12 átomos de carbono, tales como n-hexano, ciclohexano, y etil benceno; aldehídos y cetonas que tienen de cuatro a 10 átomos de carbono tales como heptil
10 aldehído, ciclohexanona, y benzaldehído, ésteres que tienen de cuatro a 10 átomos de carbono tales como acetato de amilo y propionato de bencilo, aceites etéreos tales como aceite de eucalipto, aceite de ruda, aceite de comino, limoneno, timol y 1-pineno; hidrocarburos halogenados que tienen de dos a ocho átomos de carbono tales como cloruro de n-hexilo, bromuro de n-hexilo y cloruro de ciclohexilo; o mezclas de cualquiera de los anteriores solventes. También, en algunos casos, con un compuesto de la Fórmula I, se preparan y usan en la práctica de la presente divulgación derivados simples farmacológicamente aceptables del compuesto de la Fórmula I, tales como profármacos, tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, etc., que tienen las propiedades de absorción deseadas. Desde luego, los derivados deben ser tales que conviertan la forma activa del compuesto de la Fórmula I dentro del
15 cuerpo a través de la acción de transformaciones asistidas por enzimas del cuerpo, pH, etc.

20 En ciertos casos, se emplean sistemas de administración para compuestos farmacéuticos tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertos casos, las composiciones provistas aquí también pueden incluir un polímero mucoadhesivo seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metil metacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

25 En algunos casos, los compuestos descritos aquí se administran por vía tópica y pueden ser formulados en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. En casos adicionales, tales compuestos farmacéuticos comprenden solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y preservativos.

30 En algunos casos, los compuestos descritos aquí son también formulados en composiciones rectales tales como un enema, rectageles, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios en gelatina o enemas de retención, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En formas de supositorios de las composiciones se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitándose a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

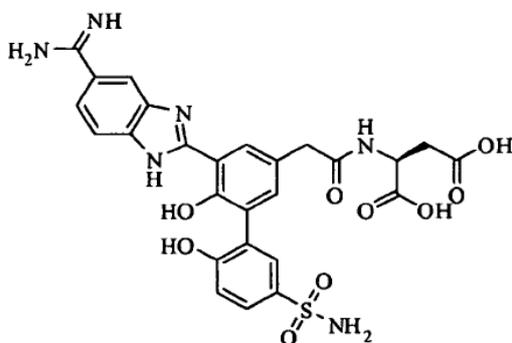
35 Los geles también se utilizan para administrar drogas tópicamente a una cavidad corporal (por ejemplo, pasaje nasal). Además de otros tipos de composiciones de gel tópicas, las composiciones del modulador FVIIa presentadas aquí se administran intraoperativamente en un sitio quirúrgico, mientras que la composición es aplicada directamente a corte de superficie de la piel o del tejido, músculos o sitios de tumores en el sitio quirúrgico expuestos. De acuerdo con lo anterior, en algunos casos, las composiciones descritas aquí deben ser adecuadas (por ejemplo estériles) para aplicación en una incisión abierta con el fin de reducir el riesgo de infección.

40 En algunos casos, las composiciones y métodos divulgados aquí están en uso para el tratamiento en un sitio de un tumor con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I en una composición. En un caso, los métodos involucran administración intraoperativa de una cantidad efectiva de una composición tópica del modulador FVIIa a un sitio quirúrgico en un humano o animal para tratar un tumor en un sitio de tumor.

45 En algunos casos, la administración de una dosis individual de un modulador FVIIa tópico de gel de acuerdo con los métodos presentemente descritos aquí minimiza y/o evita la administración sistémica del modulador de FVIIa para los propósitos de: a) producir una inhibición del complejo TF-FVIIa altamente localizados selectivo en un área discreta localizada responsable de la formación del tumor y en el sitio del tumor para el propósito de reducir o eliminar el cáncer surgiendo de un locus discreto (esto es, células productoras de cáncer), y b) minimizar consecuencias adversas potenciales de la formación del complejo TF-FVIIa. El efecto de inhibición provee alivio de enfermedades, condiciones y trastornos relacionados con el crecimiento tumoral durante al menos aproximadamente
50 48 a aproximadamente 120 horas, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 21 días, y de aproximadamente 4 a aproximadamente 5 semanas, durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 8 semanas, durante al menos aproximadamente 16 semanas a aproximadamente 32 semanas, durante al menos aproximadamente 52 semanas o más.

55 III. Métodos de tratamiento

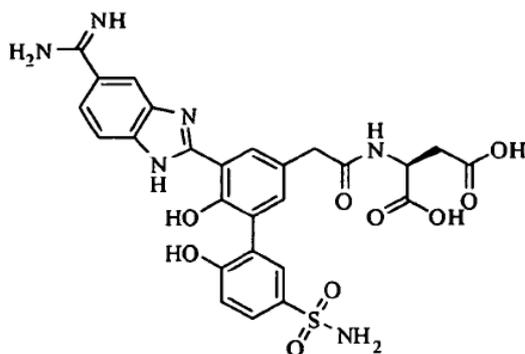
Se describe aquí un método para modular una cascada de coagulación, que comprende administrar a un mamífero que así lo requiere una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

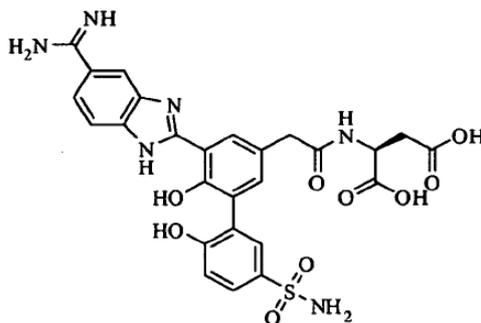
- 5 En algunos casos, la composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de las mismas. En algunos casos, la base es hidróxido de sodio. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente un regulador. En algunos casos, el regulador es un fosfato alcalino, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina, y glutamato. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.0 y
- 10 aproximadamente 9.5. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a
- 15 aproximadamente 90 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml. En algunos casos, la composición está en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. En algunos casos, la composición forma un gel a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. En algunos casos, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía subcutánea. En algunos casos, la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa. En algunos casos, el calibre de la
- 20 aguja de la jeringa es más estrecho que una aguja de calibre 20. En algunos casos, la aguja de la jeringa es una aguja de calibre 28. En algunos casos, el método comprende adicionalmente administrar terapia de radiación a un mamífero. En algunos casos, el método comprende adicionalmente administrar un agente quimioterapéutico adicional al mamífero. En algunos casos, el mamífero es humano. En algunos casos, el mamífero no es un humano.

- 25 Se describe aquí un método para modular la cascada de coagulación, que comprende administrar a un mamífero un modulador del Factor VIIa en donde la relación de C_{max} , expresada como $\mu\text{g/ml}$, a $AUC_{(0-\infty)}$, expresada como $\mu\text{g/ml}$, para el modulador del factor VIIa es menor que aproximadamente 1:15. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa se administra en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. En algunos casos, el modulador de Factor VIIa se administra por vía subcutánea. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa tiene un peso molecular menor de 1000 uma. En algunos casos, el modulador del Factor VIIa tiene la estructura de la Fórmula I:
- 30



(Fórmula I)

Se divulga aquí, en algunas realizaciones, una composición que comprende el compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

para el tratamiento de un cáncer y/o un trastorno tromboembólico.

- 5 La composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma, o combinaciones de la misma. La composición comprende adicionalmente un regulador. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunas realizaciones, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml. La composición puede estar en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. En algunos casos, la composición forma un gel a aproximadamente 2°C hasta
- 10 aproximadamente 8°C. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía subcutánea. En algunas realizaciones, la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa. En algunos casos, el calibre de la aguja de la jeringa es más estrecho que una aguja calibre 20. En algunas realizaciones, la aguja de la jeringa es una aguja de calibre 28. En algunos casos, el uso comprende adicionalmente administrar terapia de radiación al mamífero. En algunas realizaciones, el uso comprende adicionalmente administrar un agente quimioterapéutico al
- 15 mamífero. En algunos casos, el mamífero es humano. En algunos casos, el mamífero no es un humano.

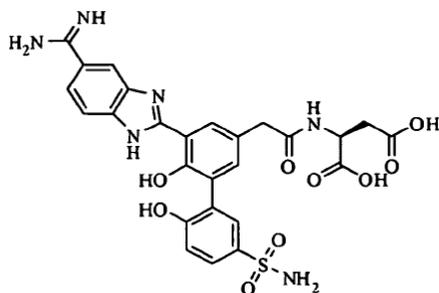
En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer cortical adrenal, cáncer anal, cáncer del ducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, tumores de cerebro CNS en adultos (incluyendo gliomas, astrocitoma, glioblastoma, oligodendroglioma y meningioglioma), metástasis en el cerebro, cáncer de seno, cáncer cervical, linfoma no Hodgkin de infancia, cáncer de colon y recto, cáncer endometrial, cáncer de esófago, familia de tumores de Ewing, cáncer de

20 ojo, cáncer de vesícula, tumores carcinoides gastrointestinales, tumores estromales gastrointestinales, enfermedad trofoblástica gestacional, enfermedades malignas hematológicas, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer laríngeo e hipofaríngeo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia infantil, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, tumores carcinoides de pulmón, linfoma no Hodgkin, cáncer de seno masculino, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de cavidad nasal y paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de

25 cavidad oral y orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, tumor pituitaria, cáncer de próstata, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivares, sarcoma (osteosarcoma y rabdomiosarcoma), cáncer de piel con melanoma, cáncer de piel sin melanoma, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva y macroglobulinemia de Waldenstrom. Tumores metastásicos relevantes incluyen metástasis en hueso, metástasis de cerebro, metástasis en hígado, metástasis en pulmón y metástasis en tejidos blandos. En otra realización, el cáncer puede ser seleccionado de: cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de seno, cáncer estomacal, melanoma maligno, cáncer ovárico y cáncer pancreático.

En algunas realizaciones, el trastorno tromboembólico es trombosis venosa (por ejemplo DVT) y embolismo pulmonar, trombosis arterial (por ejemplo en el infarto del miocardio, angina inestable, apoplejía basada en trombosis y trombosis arterial periférica), y embolismo sistémico usualmente del atrio durante la fibrilación atrial o del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio transmural, o causado por fallo cardiaco congestivo; profilaxis de la reoclusión (esto es, trombosis) después de una trombólisis, angioplastia transluminal percutánea (PTA) y operaciones de *bypass* coronario; la prevención de la retrombosis después de microcirugía y cirugía vascular en general, la prevención o tratamiento de tromboembolismo venoso asociado con ciertos tipos de cánceres tales como próstata, estómago, colon, seno, ovario, pulmón, o melanoma maligno.

Se describe aquí un método para modular angiogénesis tumoral, que comprende administrar a un mamífero que así lo requiere una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

5 En algunos casos, la composición se administra en el sitio del tumor. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente una base, una sal de la misma o combinaciones de las mismas. En algunos casos, la base es hidróxido de sodio. En algunos casos, la composición comprende adicionalmente un regulador. En algunos casos, el regulador es un fosfato alcalino, o sales de ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos o aminoácidos. En algunos casos, el regulador es citrato, carbonato, acetato, fosfato, trietanolamina, trometamina, y glutamato. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.0 y aproximadamente 9.5. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.2 y 9.3. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.4 y 9.1. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.5 y 9.0. En algunos casos, el pH está entre aproximadamente 8.6 y 8.9. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 30 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 60 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es superior a aproximadamente 90 mg/ml. En algunos casos, la concentración del compuesto de la Fórmula I es aproximadamente 120 mg/ml. En algunos casos, la composición está en la forma de una solución. En algunos casos, la solución es una solución acuosa. En algunos casos, la composición forma un gel a aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 8°C. En algunos casos, el compuesto de la Fórmula I se administra por vía subcutánea. En algunos casos, la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa. En algunos casos, el calibre de la aguja de la jeringa es más estrecho que una aguja de calibre 20. En algunos casos, la aguja de la jeringa es una aguja de calibre 28. En algunos casos, el método comprende adicionalmente administrar terapia de radiación al mamífero. En algunos casos, el método comprende administrar un agente quimioterapéutico adicional al mamífero. En algunos casos, el mamífero es un humano. En algunos casos, el mamífero no es un humano.

25 Indicaciones adicionales incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de coagulación intravascular diseminada causada por bacterias, trauma múltiple, intoxicación o cualquier otro mecanismo; el tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con superficies extrañas en el cuerpo tales como injertos vasculares, cánulas endoluminales vasculares, catéteres vasculares, válvulas de prótesis mecánicas y biológicas o cualquier otro dispositivo médico, y el tratamiento anticoagulante cuando la sangre está en contacto con dispositivos médicos por fuera del cuerpo tales como durante una cirugía cardiovascular que utiliza una máquina de corazón-pulmón o en una hemodiálisis; el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de tratamiento de síndrome idiopático y de distensión respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar después de tratamiento con radiación o quimioterapia, choque séptico, septicemia, respuestas inflamatorias, las cuales incluyen, pero no se limitan a, edema, aterosclerosis aguda o crónica tal como enfermedad arterial coronaria y la formación de placas ateroscleróticas, enfermedad arterial cerebral, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolismo cerebral, enfermedad arterial periférica, isquemia, angina (incluyendo angina inestable), daños por reperfusión, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea (PTA) y cirugía de *bypass* de arteria coronaria.

En un caso adicional, cualquier combinación de los trastornos, enfermedades y/o condiciones listadas aquí se tratan con los compuestos aquí provistos.

VI. Tratamientos de combinación

40 En algunas realizaciones, las composiciones divulgadas aquí se administran en combinación con un agente terapéutico adicional. En algunos casos, las composiciones y/o agentes de terapia de combinación se administran concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, de manera esencial simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o condición, la condición del paciente, y la selección real de composiciones y/o agentes usados.

45 El agente terapéutico adicional puede ser un agente anticáncer adicional, tal como un agente tópico, un agente antiprurítico, aplicación de mostaza, trasplante de médula ósea, trasplante de células madre, cirugía, fototerapia, quimioterapia, fotoquimioterapia, terapia de radiación, inmunoterapia, radioinmunoterapia o terapia sistémica.

Ejemplos de tales agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen, por ejemplo, esteroides tópicos, BCNU (carmustina), mostazas de nitrógeno, fototerapia, imiquimod tópico, EBD, MTX, doxorubicina (Doxil), gemcitabina, etopósido, pentostatina, citoquinas, interferón, 5-aza-2'-deoxicictidina, todos los ácidos transretinoicos, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), 17-N-Allilamino-17-Demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD 184352 en cualquier combinación.

Otros ejemplos de agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen Taxol™, también denominado como "paclitaxel", un fármaco anticáncer que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™ tales como Taxotere™. Compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como característica estructural común, también han demostrado tener la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados, y en algunos casos son útiles para tratar cáncer en combinación con los compuestos aquí descritos.

Otros ejemplos de agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino acivicin; aclarrubicina; acodazol clorhidrato; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; ametantrone acetato; aminoglutetimida; amsacrine; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; bisantrene clorhidrato; bisnafide dimesilato; bizelesina; bleomicina sulfato; brequinar sodio; bropirimina; busulfan; cactinomicina; calusterone; caracemide; carbetimer, carboplatino; carmustina; carrubicina clorhidrato; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribine; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; cictarabine; dacarbazina; daunorubicina clorhidrato; decitabine; dexormaplatino; dezaguanine; dezaguanine mesilato; diaziquone; doxorubicina clorhidrato; droloxifene; droloxifene citrato; dromostanolone propionato; duazomicina; edatrexate; eflornithine clorhidrato; elsamitracin; enloplatino; enpromate; epipropidina; epirubicin clorhidrato; erbulozol; esorubicina clorhidrato; estramustina; estramustina fosfato sodio; etanidazol; etoposide fosfato; etoprine; fadrozol clorhidrato; fazarabine; fenretinide; floxuridina; fludarabine fosfato; fluorouracil; fluocitabine; fosquidona; fostriecin sodio; gemcitabine clorhidrato; hidroxiaurea; idarrubicina clorhidrato; ifosfamida; iimofosine; interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1b; iroplatin; irinotecan clorhidrato; lanreotide acetato; letrozol; leuprolide acetato; liarozol clorhidrato; lometrexol sodio; lomustina; losoxantrone clorhidrato; masoprocol; maytansine; mecloretamina clorhidrato; megestrol acetato; melengestrol acetato; melphalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metoprine; meturedpa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicina; mitosper, mitotane; mitoxantrone clorhidrato; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; piroxantrone clorhidrato; plicamicina; plomestane; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; procarbazona clorhidrato; puromicina; puromicina clorhidrato; pirazofurin; riboprine; roglitimide; safingol; safingol clorhidrato; semustina; simtrazene; esparfosate sodio; esparsomicina; espirogermanio clorhidrato; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur, talisomicina; tecogalan sodio; tegafur; tetoxantrone clorhidrato; temoporfin; teniposide; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanine; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; tocemifene citrato; trestolone acetato; triciribine fosfato; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelin; tubulozol clorhidrato; uracil mostaza; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastina sulfato; vindesine; vindesine sulfato; vinepidina sulfato; vinglicinate sulfato; vinleurosine sulfato; vinorelbine tartrate; vinrosidina sulfato; vinzolidina sulfato; vorozol; zeniplatino; zinostatin; zonibicin clorhidrato.

Otros ejemplos de agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterone; aclambicin; acilfulvene; adecypenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostine; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelide; anastrozol; andrographolide; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína 1 morfogenética antidorsalizante; antiandrógeno de carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; aphidicolin glicinate; moduladores del gen de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácidoapurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminase; asulacria; atamestano; atrimustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; modulador de bFGF, bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermine; bisnafide; bistratene A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitane; butionina sulfoximina; calcipotriol; calphostin C; derivados de canfotecina; IL-2 de varicela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; modulador derivado de cartílago, carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxaline sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribine; análogos de clomifene; clotrimazol; collismicina A; collismicina B; combretastatin A4; análogo de combretastatina; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; derivados de cryptophycin A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cypemicina; cictarabine ocfosfato; factor cictolítico, cictostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9- dioxamicina; difenil spiromustina; docosanol; dolasetron; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosine; edrecolomab; eflornithine; elemene; emitetur, eprirubicina; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol;

etoposide fosfato; exemestane; fadrozol; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flezelastina; fluasterona; fludarabina; fluorodauronurina clorhidrato; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texafirina; galio nitrato; galocitabine; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulin; hexametilene bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifene; idramantone; 5 ilmofofosine; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos immunoestimulantes; modulador del receptor de factor 1 de crecimiento similar a insulina; agonistas de interferones; interferones; interleucinas; iobenguane; iododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreotide; leinamicina; lenograstim; lentinan sulfato; leptolstatin; letrozol; factor 10 inhibidor de leucemia, leukocite alpha interferón; leuprolide+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; disacárido péptido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrone; lovastatina; loxoribine; lurtotecan; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de matriz de metaloproteína; menogaril; merbarone; meterelin; metioninasa; metoclopramida; MIF 15 modulador, mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN sin coincidencia de cadena doble; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; saporina-factor de crecimiento de crecimiento de fibroblastos; mitoxantrona; mofarotena; molgramostim; anticuerpo monoclonal; gonadotropina coriónica humana; sk de pared celular lipídica de A+mycobacterium; mopidamol; modulador del gen de resistencia a fármacos múltiples; terapia basada en supresor de tumores múltiples; agente mostaza anticáncer; mycaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; myriaporone; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelin; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; 20 naphterpin; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróico; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotide; okicenone; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor oral de citoquina, ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sodio; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; 25 perill alcohol; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; pilocarpina clorhidrato; pirarrubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; modulador del activador de plasminógeno, complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A, modulador de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, de microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado piridoxilado hemoglobina polioxielileno; antagonistas de raf; 30 raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; moduladores de ras-GAP, reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostima; Sdi 1 mimetics; semustina; modulador 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos en sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de cadena sencilla enlazante a antígenos; sizofiran; sobuzoxane; sodio borocaptato; sodio fenilacetato; solverol; proteína enlazante de somatomedina; sonernina; ácido 35 esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; modulador de células madre, inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; 40 tallimustina; tamoxifen metioduro; tauromustina; tazarotene; tecogalan sodio; tegafur, telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; teniposide; tetraclorodecaóxido; tetrazomine; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetin; trombopoictina mimética; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; estaño etil etiopurpurina; tirapazamina; titanocen bicloruro; topsentina; toremifene; factor de células madre totipotente, inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexata; triptorelina; 45 tropisetron; turosteride; inhibidores de tirosina quinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotide; variolina B; sistema vector, terapia genética de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatin stimalamer.

50 Aún otros ejemplos de agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen agentes alquilantes, antimetabólitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustine, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabólitos incluyen pero no se limitan a análogos del ácido fólico (por ejemplo metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, Citarabine), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

55 Ejemplos de productos naturales útiles como anticáncer para terapias de combinación incluyen pero no se limitan a alcaloides vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

60 Ejemplos de agentes alquilantes para terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, meifalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustine, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabólitos

incluyen, pero no se limitan a análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, Citarabina), análogos de la purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

5 Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles como agentes anticáncer para terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, hidroxiprogesterona caproato, megestrol acetato, medroxiprogesterona acetato), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifen), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona de liberación de gonadotropina (por ejemplo, leuprolido). Otros ejemplos de agentes anticáncer que pueden ser utilizados en combinación con una
10 composición que contiene un inhibidor selectivo de HDAC8 incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivados de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida)

15 Ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados para terapias de combinación incluyen sin limitación los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatin 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), Mivobulin isetionato (también conocido como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolide (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-70 10), Altorritinas (tal como Altorhyrtin A y Altorhyrtin C), espongistatinas (tal como espongistatina 1, espongistatina 2, Espongistatina 3,
20 Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8, y Espongistatina 9), Cemadotin clorhidrato (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tal como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocido como desoxiepotilona A o dEpoA), Epotilona D (also referred to as KOS-862, dEpoB, y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona B N-óxido, Epotilona A N-óxido, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona, Auristatin PE (también conocido como NSC-654663), Soblidotin (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), Vincristina sulfato, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), Gas-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-22365), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cictoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocido como NSC-5366), Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlia, 3-BAABU (Cictoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), Vanadocene acetilacetato, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-IAABE (Cictoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR- 115781 (Aventis), Eleutherobins (tal como Desmetileleuterobina, Desacetileleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeoside, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Fenilhistin (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, trifluoroacetato salt) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin fosfato sodio,
50 BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

En algunos casos, el agente terapéutico adicional es un anticoagulante adicional. En algunos casos, el anticoagulante es un modulador de trombina, un modulador de factor IXa, un modulador de factor Xa, o combinaciones de los mismos. En algunos casos, el modulador de trombina es Inogatran®, Melagatran® o profármacos de los mismos. En algunos casos, el modulador de Factor Xa está descrito en Current Opinion in
55 Therapeutic Patents, 1993, 1173-1179; 4-{4-[4-(5-cloroindol-2-ilsulfonil) piperazina-1-carbonil]fenil}-piridina-1-óxido; antiestatina; un marcador de péptido anticoagulante (TAP); SQ-311; SQ-315; SN-292; SN-429; SN 116; RPR-208707; XU-817; SF-324; SF-303; YM 60828; FACTOREX; SF-324; DX9065A; 1-(4-carbamimidobenzil)-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-piperazin-2-ona; M55555; DPC423 (1-(3-carbamimidobenzil)-2-(2'-aminolsulfonil[1,1'-bifenil]-4-ilaminocarbonil)-4-bromopirrol, 3-(3,5-difluoro-6-[3-(4,5dihidro-1-metilimidazol-2-il)-fenoxi]-4-[2,3-dihidroxi-propoxi]-piridin-2-iloxi)-4-hidroxibenzamidina; ZK-807834; 1,4-diaza-4-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-6-(metoximetil)-7-oxa-1'-(piridin-4-il)espiro[biciclo-[4-3.0]-nonano-8,4'-piperidina]-2-ona; (S)-1-(4-aminoquinazolin-7-ilmetil)-4-[2-(5-clorotien-2-

iloxi)acetil]-3-metoxi-metilpiperazin-2-ona; 3-(2-[4-(2-aminosulfonil-fenil)benzoilfenoxi]-benzamidina; y 4-(2-[4-(5-cloroindol-2-il-sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il-carbonilmetil)piperazin-1-il-carbonil]-thiazol-5-il)piridina N-óxido.

5 En algunos casos, las dosificaciones terapéuticamente efectivas varían cuando las composiciones se utilizan en combinaciones de tratamientos. Métodos para determinar experimentalmente las dosificaciones terapéuticamente efectiva de las composiciones y/o agentes para uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la literatura. Por ejemplo, se ha descrito extensamente en la literatura el uso de la dosificación metronómica, esto es, proveer dosis más bajas, más frecuentes con el fin de minimizar los efectos colaterales tóxicos. El tratamiento de combinación incluye adicionalmente tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

10 Para las terapias de combinación descritas aquí, las dosificaciones de las composiciones coadministradas y/o agentes desde luego variará dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o condición que está siendo tratada y así sucesivamente. Además, en algunos casos, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto provisto aquí se administra bien sea simultáneamente con los agentes biológicamente activos, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el
15 médico tratante decidirá acerca de la secuencia apropiada de la proteína de administración en combinación con los agentes biológicamente activos.

20 En cualquier caso, en otros casos, las composiciones y/o agentes múltiples (uno de los cuales es un compuesto de Fórmula I) se administra en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se proveen en una forma unificada, individual, o en formas múltiples. En casos adicionales, uno de los agentes terapéuticos se da en dosis múltiples, o ambos se dan como dosis múltiples. Si no son simultáneos, en otros casos, la temporización entre las dosis múltiples varía desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y composiciones no van a estar limitadas al uso de solamente dos agentes. El uso de combinaciones múltiples también está previsto.

25 En algunos casos, los agentes que conforman la terapia de combinación divulgada aquí están en forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas previstas para administración sustancialmente simultánea. En casos adicionales, los agentes que conforman la terapia de combinación también se administran secuencialmente, bien sea con el agente terapéutico que está siendo administrado mediante un régimen denominado administración en dos etapas. En casos aún adicionales, el régimen de administración en dos etapas contempla la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada de los agentes activos
30 separados. En un caso, el período de tiempo entre las etapas de administración múltiple varía desde, unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. En realizaciones adicionales, la variación circadiana de la concentración de la molécula objetivo también determina el intervalo de dosis óptimo.

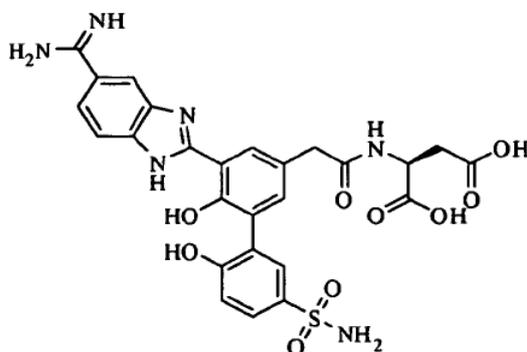
35 En algunos casos, los componentes de las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y la temporización de administración de la composición que contiene un compuesto de la Fórmula I varía. Así, por ejemplo, en algunos casos, las composiciones se utilizan como profilácticos y se administran de manera continua a individuos con una propensión a desarrollar condiciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o condición. En otro caso, las composiciones se
40 administran a un individuo durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En un caso adicional, la administración de la composición se inicia dentro de las primeras 48 horas después de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas después de la aparición de los síntomas, y dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. En un caso aún adicional, la administración inicial se hace a través de cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolus, una infusión durante 5 minutos hasta aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, un parche transdérmico, administración bucal, y similares, o combinación de las mismas. En aún otros casos, la composición se administra tan pronto como la aparición de una enfermedad o condición sea detecta o sospechada, y durante una longitud de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses. En otro caso, la longitud del tratamiento
45 varía para cada individuo y la longitud se determina utilizando los criterios conocidos. Por ejemplo, la composición que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, y desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 años.

V. Kits/Artículos de manufactura

55 La divulgación también provee kits para diagnosticar, prevenir, tratar o mejorar los síntomas de una enfermedad o trastorno en un mamífero. Tales kits generalmente comprenden una o más de las composiciones de modulador de FVIIa farmacéuticamente aceptables tal como se divulgan aquí, e instrucciones para el uso del kit. La divulgación también contempla el uso de una o más de las composiciones, en la manufactura de medicamentos para tratar, abatir, reducir o mejorar los síntomas de una enfermedad, disfunción o trastorno en un mamífero, tal como un

humano que tiene, se sospecha de tener, o está en riesgo de desarrollar un tumor canceroso o un trastorno tromboembólico.

Se divulga aquí, en algunas realizaciones, un dispositivo para administrar una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I:



(Fórmula I)

en donde el dispositivo comprende una jeringa.

En una realización el sistema de administración es una jeringa. En otro caso, la aguja de la jeringa es más estrecha que de calibre 20. En otro caso, el calibre de la aguja es 20-33. En una realización adicional, el calibre de la aguja es 28.

La aguja puede ser una aguja hipodérmica utilizada para administración instantánea de los compuestos y composiciones divulgadas aquí. En un caso adicional, la aguja hipodérmica es una aguja de uso individual.

En aún otro caso, la aguja es una aguja desechable.

En algunos casos, es una jeringa utilizada para administración de los compuestos y composiciones divulgados aquí en donde la jeringa tiene un acople de presión (Luer) o ajuste de enroscamiento (Luer-lock).

La jeringa puede ser una jeringa hipodérmica. En un caso, la jeringa hipodérmica es una jeringa de uso individual.

En un caso adicional, la jeringa es una jeringa de uso individual.

En otro caso, la jeringa está hecha de plástico o vidrio.

En un caso adicional, la jeringa de vidrio es capaz de ser esterilizada. En un caso aún adicional, la esterilización se realiza a través de un autoclave.

En otro caso, la jeringa comprende un cuerpo de jeringa cilíndrico en donde un compuesto y/o composición divulgados aquí se almacenan antes de su uso. En otros casos, la jeringa comprende un cuerpo de jeringa cilíndrico en donde un compuesto y/o composición divulgados aquí ha sido almacenado antes del uso lo que permite mezclar con un regulador farmacéuticamente aceptable adecuado. En una instancia adicional, la jeringa contiene un estabilizador para estabilizar un compuesto y/o composición divulgados aquí. En algunos casos, la jeringa comprende un cuerpo de jeringa cilíndrico en donde el cuerpo está compartimentado de tal forma que cada compartimento es capaz de almacenar al menos un componente de una composición divulgada aquí. En un caso adicional, la jeringa que tiene un cuerpo compartimentado permite mezclar los componentes antes de la inyección en el sitio del tumor.

En un caso es un sistema de administración en donde el sistema comprende jeringas múltiples. En otro caso, cada jeringa de las jeringas múltiples contiene al menos un componente de una composición divulgados aquí de tal forma que cada componente puede ser premezclado antes de la inyección o puede ser mezclado subsecuentemente a la inyección en el sitio del tumor. En un caso adicional, las jeringas divulgadas aquí comprenden al menos un reservorio en donde el al menos un reservorio comprende un compuesto de la Fórmula I, o un regulador farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación del mismo.

Se emplean dispositivos de inyección disponibles comercialmente, en su forma más simple como jeringas plásticas listas para el uso con un pistón de jeringa, un ensamblaje de aguja con una aguja, tapón con una barra de tapón y una pestaña de soporte, los cuales, como regla, requieren un manejo experimentado, especialmente si se va a

ejecutar una inyección subcutánea, esto es, si la aguja debe ser insertada firmemente en una posición bajo la piel que debe definirse tan precisamente como sea posible, y solamente entonces la composición será inyectada. En un caso adicional, el dispositivo de administración es adecuado para autoadministración.

- 5 Se han desarrollado numerosos dispositivos para inyectar la medicación directamente a través de la piel de una persona sin requerir una aguja u otro aparato para perforar o punzar la piel. Estos sistemas de inyección sin aguja utilizan una fuente de alta presión para forzar la medicación líquida directamente a través de la piel. Se han previsto diversos otros dispositivos para proveer inyecciones individualizadas sin aguja. En un caso, es un sistema de administración para administrar un compuesto y/o una composición divulgados aquí sin el requerimiento de una aguja.
- 10 La presente divulgación también provee kits terapéuticos y de diagnóstico que comprenden típicamente uno o más de un compuesto y/o composición divulgados aquí e instrucciones para utilizar el kit en particular regímenes o modalidades. De la misma forma, la divulgación provee usos de las composiciones en un método para proveer una cantidad biológicamente efectiva de un agente terapéutico a un sitio de un tumor de un mamífero que así lo requiere. El método involucra en general al menos la etapa de proveer un compuesto y/o composición divulgados aquí a un mamífero que así lo requiere en una cantidad y durante un tiempo efectivo para proveer una cantidad biológicamente efectiva del agente terapéutico a células, tejidos u órganos cancerosos particulares del animal que está siendo tratado. Los modos de administración de las composiciones incluyen, por ejemplo, administración sistémica, o por inyección directa, indirecta o localizada en una célula, tejido u órgano del mamífero utilizando metodologías descritas aquí.
- 15
- 20 En algunos casos, los kits incluyen un vehículo, paquete o contenedor que está compartimentado para recibir uno o más contenedores tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los contenedores uno de los elementos separados para ser usados en un método descrito aquí. Contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. En otros casos, los contenedores están formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.
- 25 Los artículos de manufactura provistos aquí contienen materiales de empaque. Materiales de empaque para uso en el empaque de productos farmacéuticos presentados aquí. Véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de empaque farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, paquetes de blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, botellas y cualquier material de empaque adecuado para una composición seleccionada y un modo previsto de administración y tratamiento. Se contempla una amplia disposición de composiciones de los compuestos y composiciones provistas aquí como variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o condición que se beneficiarían por la modulación de una cascada de coagulación, un complejo FVIIa, y/o TF-FVIIa.
- 30
- 35 Por ejemplo, el contenedor incluye uno o más compuestos descritos aquí, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se divulga aquí. En un caso, el contenedor contiene opcionalmente una serie de puertos de acceso estériles (por ejemplo el contenedor es una bolsa para solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits que comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los métodos descritos aquí.
- 40 En algunos casos, un kit incluirá típicamente uno o más contenedores adicionales, cada uno de los cuales con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para uso de un compuesto descrito aquí. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas para portadores, paquetes, contenedores, viales y/o tubos que presentan listas de los contenidos y/o instrucciones para uso, e insertos en el paquete con instrucciones para uso. También se incluirá típicamente un conjunto de
- 45 instrucciones.
- 50 En un caso adicional, una etiqueta está sobre o asociada con el contenedor. En un caso aún adicional, una etiqueta está sobre un contenedor con letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta unidos, moldeados o grabados en el contenedor mismo; una etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el contenedor, por ejemplo, un inserto de paquete. En otros casos se utiliza una etiqueta para indicar el contenido que se va a utilizar para una aplicación terapéutica específica. En aún otro caso, una etiqueta también indica instrucciones para el uso de los contenidos, tal como los métodos descritos aquí.
- 55 En otro caso, las composiciones en suspensión acuosas se empaquetan en contenedores no recerrables de dosis individual. En un caso adicional, se utilizan contenedores recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

5 En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador el cual contiene una o más formas de dosificación unitaria que contiene un compuesto provisto aquí. En otro caso, el paquete por ejemplo contiene una lámina metálica o plástica, tal como un paquete de blísteres. En un caso adicional, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado por instrucciones para la administración. En un caso aún adicional, el paquete o dispensador también está acompañado con una información asociada con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la manufactura, uso, o venta de agentes farmacéuticos, información que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. En otro caso, tal información por ejemplo, es la etiqueta aprobada por U.S. Food and Drug Administration para fármacos por prescripción, o el inserto de producto aprobado. En aún otro caso, las composiciones que contienen un compuesto provisto aquí formuladas en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, colocan en un contenedor apropiado, y se etiquetan para tratamiento de una condición indicada.

EJEMPLOS

15 Los diversos aspectos y ventajas de la presente divulgación se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplo 1: Colonización de pulmones por células de melanoma B16F10 en ratones

20 El compuesto de la Fórmula I (3 x 50 mg/kg; 3 x 100 mg/kg) y un vehículo de control fueron administrados por vía subcutánea 1.5 horas antes de la inoculación de las células tumorales y luego a las 4.5 horas y 24 horas después de la inoculación de células tumorales. Los resultados muestran que en el experimento con vehículo de control, un número sustancial de colonias de B16F10 se formó en el pulmón de la mayoría de los ratones inoculados. Los resultados después de la administración de 3 x 50 mg/kg mostraron sustancialmente menos colonias de B16F10 formadas en el pulmón en comparación con el vehículo de control. Adicionalmente, después de la administración de 3 x 100 mg/kg también se mostraron sustancialmente menos colonias de B16F10 formadas en el pulmón en comparación con el vehículo de control.

25 **Ejemplo 2:** Inhibición del crecimiento tumoral de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL

30 El compuesto de la Fórmula I fue administrado en una formulación en gel vía subcutánea empezando 4 días después de la implantación de las células tumorales. El volumen del tumor en el experimento de control continuó su crecimiento desde aproximadamente 100 mm³ a los 6 días hasta por encima de 400 mm³ después de 13 días y por encima de 500 mm³ después de 15 días del inicio de la dosificación. 100 mg/kg bid x4d seguidos por 60 mg/kg bid mostraron una reducción del volumen de tumor del tumor de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL (P ≤ 0.01) en comparación con el control para los días 6, 9, 13, y 15 después del inicio de la dosificación. Adicionalmente, 150 mg/kg bid x4d, seguidos luego por un 90 mg/kg bid, también mostraron un tiempo de reducción en el volumen de tumor del tumor de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL (P ≤ 0.01) en comparación con el control para los días 6, 9, 13, y 15 después del inicio de la dosificación.

35 **Ejemplo 3:** PK del compuesto de la Fórmula I después de la administración SC de depósito y composición de gel, a conejos

40 Se muestra abajo en la Tabla 1 datos farmacocinéticos en conejos para el compuesto de la Fórmula I después de la administración subcutánea del modulador de FVIIa en composiciones tanto de depósito como de gel en conejos. Las curvas de Concentración Media en Plasma tanto para las composiciones de depósito como en gel en diferentes concentraciones y pH se muestran en la Figura 6.

Grupo	Formulación	Dosis (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	Dosis C _{max} /	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	Dosis AUC _{0-∞} /
1	80 mg/mL Gel	16	4.71	0.29	5.33	84.71	5.29
2	80 mg/mL Depósito	16	9.38	0.59	3.33	98.24	6.14
3	120 mg/mL Gel	24	10.65	0.44	7.33	148.26	6.18
4	120 mg/mL Depósito	24	13.23	0.55	3.33	149.68	6.24
NA	Nanopartícula Baxter	12	2.62	0.22	6	96.9	8.08

Ejemplo 4: Análisis biológicos adicionales

Se llevó a cabo un estudio en monos cynomolgus con el compuesto de la Fórmula I para proveer información acerca de su farmacocinéticas después de administración intravenosa y subcutánea para determinar su biodisponibilidad subcutánea. El compuesto prueba fue administrado por vía intravenosa en una composición en solución (1.76 mg/ml) y por vía subcutánea en una composición en gel (107 mg/ml). Después de la administración subcutánea en una composición en gel (107 mg/ml), el compuesto de la Fórmula I exhibe una rata moderada de absorción y, en promedio, alcanzó una concentración máxima en plasma 3.33 horas después de la dosificación (se muestra más abajo en la Tabla 1). La concentración en plasma máxima observada (C_{max}) después de una dosis subcutánea de 10.7 mg/kg fue de 11.6 $\mu\text{g/ml}$, lo cual corresponde a 74% del C_{max} observada después una dosis intravenosa de 1.76 mg/kg. La vida media terminal después de la administración de la dosis subcutánea fue de 7.43 horas, la cual es similar a la vida media en fase gamma después de la dosificación intravenosa. La biodisponibilidad subcutánea del compuesto de prueba después de una dosis individual de 10.7 mg/kg se estimó en $138 \pm 33\%$. La desviación estándar para la exposición sistémica (AUC) después de la dosificación subcutánea fue de 20.9% ($n = 3$).

Tabla 2.

Parámetro PK	Ruta de Administración	
	Solución Intravenosa ^a	Gel Subcutáneo ^b
$C_{max,obs}(\mu\text{g/mL})$	15.7 (± 1.8)	11.6 (± 1.2)
T_{max} (h)	-	3.33 (± 1.15)
CL (mL/h/kg)	83.7 (± 8.3)	-
CL/F (mL/h/kg)	-	64.3 (± 15.0)
Vss (L/kg)	0.430 (± 0.044)	-
MRT (h)	5.15 (± 0.42)	-
$AUC_{0-48}(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	21.2 (± 2.07)	171 (± 35)
$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	-	172 (± 36)
$T_{1/2\alpha}$ (h)	0.162 (± 0.030)	-
$t_{1/2\beta}$ (h)	2.19 (± 0.13)	-
$t_{1/2\gamma}$ (h)	7.07 (± 0.53)	-
Terminal $t_{1/2}$ (h)	-	7.43 (± 0.18)
Biodisponibilidad (%)	-	138 (± 33)

^a Dosificación= 1.76 mg/kg; n = 4.

^b Dosificación = 10.7 mg/kg; n = 3.

Ejemplo 5: Concentraciones en plasma de un compuesto de la Fórmula I y cambios en tiempo de protrombina en ratones C57BL/6.

Se dosificaron ratones C57BL/6 con un compuesto de la Fórmula I en una composición en gel por inyección subcutánea dos veces al día durante 2 días. Las concentraciones en plasma de un compuesto de la Fórmula I fueron medidas por LC-MS/MS en puntos de tiempo seleccionados después de las dosis 3 y 4. Después de la administración del fármaco, los niveles en plasma se elevaron en una forma dependiente de la dosis alcanzando 15 $\mu\text{g/ml}$ 3 horas después de la dosis 3 a 45 mg/kg/dosis. Las concentraciones en plasma del fármaco en todos los niveles de dosis habían caído significativamente a las 6 horas después de la dosis 3 pero de nuevo se elevaron en una forma dependiente de la dosis después de la dosis 4. Los niveles de fármaco máximos en plasma alcanzaron más de 30 $\mu\text{g/ml}$ 2 horas después de la dosis 4 a 45 mg/kg/dosis y cayeron a 13 $\mu\text{g/ml}$ durante 4 horas después de la dosificación. La concentración en plasma del fármaco después de la dosis 4 a 22.5 mg/kg/dosis se elevó a 11 $\mu\text{g/ml}$ a las 2 horas y permaneció elevada durante 4 horas. Las concentraciones del fármaco en plasma para todos

5 los niveles de dosis estuvieron en o cerca de la línea base después de 18 horas después de la dosis 4. Los tiempos de protrombina (PT) fueron medidos a las 0 (predosis), 2, 4, y 18 horas después de la administración de la cuarta dosis. Como se muestra en la Figura 7, los cambios en los tiempos de PT se correlacionaban bien con los cambios en las concentraciones de fármaco en plasma con un cambio máximo en un tiempo de PT de 1.8 veces la línea base anotado a las 2 horas después de los 45 mg/kg/dosis.

Ejemplo 6: Estudios de toxicología de un compuesto de la Fórmula I

Se administró a monos *Cynomolgus* una formulación en gel de un compuesto de la Fórmula I dos veces al día por inyección subcutánea durante 28 o 29 días consecutivos a una dosificación diaria total de 0 (vehículo), 3, 12, o 36 mg/kg/día (HED = 0.96, 3.84, y 11.5 mg/kg/día, respectivamente).

10 Las señales clínicas anotadas en el grupo de 36 mg/kg/día de machos y hembras incluían bajo consumo de alimento; cuerpo o área facial pálida; e hinchamiento, enrojecimiento y encostramiento en los sitios de la dosis.

Un mono hembra asignado al grupo de 36 mg/kg/día tuvo un valor de tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) anormalmente alto antes del inicio de la dosificación y fue sometida a eutanasia después de 3 días de dosificación debido a hemorragia externa severa.

15 El recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito menores y concentraciones medias de hemoglobina corpuscular (MCHC) y/o recuentos más altos de reticulocitos y/o volumen corpuscular medio más alto (MCV) se observaron en los machos y hembras de los grupos de 12 y 36 mg/kg/día en los días de estudio 14 y 26.

20 Los efectos sobre los parámetros de los glóbulos rojos en el nivel de dosis de 36 mg/kg/día fueron más pronunciados en el día de estudio 26 en comparación con el día de estudio 14. En comparación con los valores para el grupo de control, el recuento medio de glóbulos rojos en el nivel de dosis de 36 mg/kg/día disminuyó en 39% en machos y 31% en hembras en el día de estudio 14 y en 58% en machos y 42% en hembras en el día de estudio 26. El recuento medio de glóbulos rojos en el nivel de dosis de 12 mg/kg/día disminuyó en el día de estudio 26 en 8% en machos y 17% en hembras, en comparación con valores del grupo de control.

25 Histológicamente, los sitios de inyección con hemorragia subcutánea y edemas se incrementaron en severidad e incidencia en una manera dependiente de la dosis.

La médula ósea del esternón y el bazo demostraron desplazamientos indicativos de eritropoyesis incrementada. La falta de evidencia clínica para la hemólisis y la eritropoyesis abruptas evidentes en la médula y en la sangre sugieren que las anomalías en RBC observadas son debidas a sangrado.

30 En machos que recibieron la administrados de 36 mg/kg/día, se notó un ensanchamiento mínimo a medio del intersticio a lo largo de los radios medulares entre los túbulos rectos distales y la médula del riñón.

El NOAEL para la administración subcutánea de un compuesto de la Fórmula I a monos durante 28 o 29 días consecutivos fue de 3 mg/kg/día (HED = 0.96 mg/kg/día).

Ejemplo 7: Manufactura de una solución que comprende un compuesto de Fórmula I

35 Etapa 1. Se limpian, esterilizan y despirogenan todos los equipos y materiales, de acuerdo con los procedimientos estándar del fabricante, que entrarán en contacto con los componentes de la composición o con el producto farmacéutico.

Etapa 2. Se preparan los reguladores de titulación.

40 a. Se agregan 400 ml de agua estéril para inyección (SWFI) a un vaso estéril, despirogenado de vidrio de 1 L. Se agregan 40 g de NaOH NF. Se agrega SWFI hasta un volumen total de 500 ml. Se agrega una barra de agitación y se mezcla hasta que se disuelve todo el NaOH. Se etiqueta.

b. Se agregan 400 ml de SWFI a un vaso estéril, despirogenado de vidrio de 1 L. Se agregan 18.23 g de HCl NF. Se agrega SWFI hasta un volumen total de 500 ml. Se agrega una barra de agitación y se mezcla hasta que esté homogénea. Se etiqueta.

Etapa 3. Preparación de la composición.

45 a. Se agregan 2000 g de SWFI a un nuevo vaso de vidrio estéril despirogenado de 4 L equipado con una barra de agitación magnética estéril, despirogenada.

b. Inicio de la agitación. Se fija la velocidad de agitación de tal manera que se cree un vórtice ligero. Se ajusta según sea necesario a lo largo del proceso. La temperatura de la solución se controla entre 20-25°C.

ES 2 403 413 T3

- c. Se agregan 38.4 g de NaOH NF y se agita hasta disolución.
- d. Se agregan 2.91 g de trometamina USP y se agita hasta disolución.
- e. Se calcula la cantidad total del compuesto de Fórmula I para agregar hasta alcanzar una concentración final de 120 mg/ml. Se corrige en cuanto al contenido de agua y pureza por C de A del fabricante.
- 5 f. Se agrega 50% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se mantenga bien suspendido el API no disuelto. Se obtiene una solución de color ámbar.
- g. Se inserta una nueva sonda de pH dedicada y calibrada en la solución.
- h. Se agrega 20% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se mantenga bien suspendida toda la sustancia fármaco no disuelta.
- 10 i. Si después de agitar durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 10.0, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N hasta pH 11.0.
- j. Se agrega 10% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se suspenda bien la sustancia de fármaco no disuelta.
- 15 k. Si, después de agitación durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 9.0, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N hasta pH 10.0.
- l. Se agrega 5% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal se mantenga bien suspendida la sustancia fármaco no disuelta.
- m. Si después de agitar durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 8.9, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N cercano pero nunca por encima de 8.9.
- 20 n. Se agrega 5% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se suspenda bien la sustancia de fármaco no disuelta.
- o. Si, después de agitar durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 8.9, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N cercano pero nunca por encima de 8.9.
- 25 p. Se agrega 5% de la cantidad calculada del compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se mantenga bien suspendida la sustancia fármaco no disuelta.
- q. Si después de agitar durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 8.9, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N cercano pero nunca por encima de 8.9.
- r. Se agrega 5% de la cantidad calculada de una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I. Se agita a una velocidad tal que se mantenga bien suspendida la sustancia fármaco no disuelta.
- 30 s. Si, después de agitar durante 30 minutos, no se obtiene una solución y el pH está por debajo de 8.9, se eleva el pH de la mezcla agregando NaOH 2 N cercano pero nunca por encima de 8.9.

Etapa 4: Ajustes finales a la composición

- a. Ajustese el pH a 8.6-8.9 con NaOH 2 N o HCl 1 M.
- b. Lleve una solución hasta un peso final de 2568 g (2400 ml) con SWFI.
- 35 c. Dispense 1.2 ml de producto fármaco en cada vial despirogenado estéril. Tape cada vial. Selle con pinza cada vial. Inspeccione cada vial sellado buscando defectos principales tales como vidrio quebrado o sellos aplicados de manera no homogénea. Inspeccione cada vial en cuanto a material en partículas. Fije una etiqueta apropiada a cada vial. Almacene los viales refrigerados ($5 \pm 3^{\circ}\text{C}$)

40 **Ejemplo 8:** Ensayos con animales en cuanto a respuestas del sistema nervioso central (CNS) a compuestos de la Fórmula I

Para evaluar las respuestas farmacológicas potenciales del sistema nervioso central (CNS) a un compuesto de la Fórmula I, ratas en 4 grupos de 6 machos recibieron cada una inyección de dosis individual de una composición como se describe en el Ejemplo 7. Las dosis fueron administradas como inyecciones subcutáneas a niveles de dosis de 0 (vehículo), 30, 90 y 240 mg/kg.

Se registraron datos de una batería de observaciones funcionales modificada hacia actividad motora cualitativa para todos los animales 6 días antes de la administración de la dosis. Los datos de una batería de observación funcional modificada y actividad motora cualitativa también fueron registrados comenzando aproximadamente 30, 90, 150, 300 y 1440 minutos después de la administración de la dosis.

- 5 No Se presentó toxicidad relacionada con el tratamiento a ningún nivel de dosis.

Ejemplo 9: Ensayos con animales en cuanto a respuestas del sistema respiratorio a compuestos de la Fórmula I

- 10 Para evaluar efectos potenciales sobre el sistema respiratorio de un compuesto de la Fórmula I, ratas en 4 grupos de 8 machos recibieron cada una inyección de dosis individual de una composición como se describe en el Ejemplo 7. Las dosis fueron administradas como inyecciones subcutáneas a niveles de dosis de 0 (vehículo), 30, 90 y 240 mg/kg.

Al nivel de dosis de 240 mg/kg, se observó un volumen tidal inferior inmediatamente después de la dosificación hasta 60 minutos después de la dosificación (hasta un 16% inferior) y desde los 226-300 minutos postdosificación (hasta 15% inferior).

Ejemplo 10: Ensayos en animales en cuanto a respuestas del sistema cardiovascular a compuestos de la Fórmula I

- 15 Para evaluar efectos potenciales en el sistema cardiovascular de un compuesto de la Fórmula I, monos cynomolgus recibieron cada uno dosis subcutáneas individuales ascendentes de una composición como se describe en el Ejemplo 7. Las dosis fueron: 0 (vehículo), 3, 12, y 36 mg/kg.

Después de la administración de 36 mg/kg de una composición como la descrita en el Ejemplo 7, se observaron un ritmo cardiaco (hasta 27% más alto) y una temperatura corporal (hasta 0.4°C más altos).

- 20 **Ejemplo 11:** Estudios de PK en animales

En ratas, perros, monos y babuinos, la biodisponibilidad de un compuesto de la Fórmula I administrado por vía subcutánea en una solución que varió de 95% a 124%.

En perros, el tiempo para alcanzar concentración máximas en el plasma ($T_{máx}$) después de la inyección subcutánea de un compuesto de la Fórmula I fue de 0.5 horas.

- 25 En babuinos, el tiempo para alcanzar concentraciones máximas en el plasma ($T_{máx}$) después de la inyección subcutánea de un compuesto de la Fórmula I fue 2.75 horas.

La vida media terminal ($t_{1/2}$) de un compuesto de la Fórmula I después de la administración subcutánea fue de 2.67 horas en la rata, 5.68 horas en el perro, 5.40 a 8.14 horas en el mono, y 7.21 horas en el babuino.

Ejemplo 12: Ensayo clínico Fase I

- 30 Objetivos del estudio

Determinar una dosis de una composición como se describe en el Ejemplo 7 que incrementa el tiempo de protrombina en 2 veces (Relación Normalizada Internacional de tiempo de protrombina (INR) = 2).

Fármaco, dosis, ruta, régimen de la investigación

- 35 Una composición como la descrita en el Ejemplo 7 fue administrada por vía subcutánea como régimen de dosis individual como sigue: 0.20 mg/kg.

Resultados descritos en la Figura 11.

Ejemplo 13: Ensayo clínico

Indicación: Supresión de crecimiento de tumor, metástasis y angiogénesis en cánceres en los cuales la progresión de la enfermedad es dependiente de la actividad proteolítica del factor VIIa.

- 40 Objetivos del estudio

Objetivo primario: Determinar una dosis subcutánea, efectiva individual de una composición como la descrita en el Ejemplo 7 en un pico medio en cohorte INR (Relación Normalizada Internacional de tiempo de protrombina [PT]) \geq 2.0, o un pico INR \geq 3.0 para cualquier sujeto.

Objetivos secundarios: Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de una dosis subcutánea individual de una composición como la descrita en el Ejemplo 7, y determinar los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos en adultos saludables.

Diseño del estudio

- 5 Fase I, centro individual, marcación abierta, estudio de escalamiento de dosis hasta 5 cohortes de niveles de dosis de una composición tal como se describe en el Ejemplo 7 administradas por vía subcutánea en un régimen de dosis individual en adultos saludables.

De uno a 4 adultos saludables recibieron dosis en cada cohorte secuencial después de al menos 3 días de seguimiento entre las cohortes.

- 10 En la ausencia de una toxicidad limitante de la dosis (DLT), el escalamiento de la dosis procederá hasta el siguiente nivel de dosis hasta que se determine una dosis farmacológicamente efectiva (pico medio de cohorte INR ≥ 2.0 o un pico INR ≥ 3.0 para cualquier sujeto) o se alcance la dosis planeada máxima de 3.0 mg/kg. Si un pico medio de cohorte INR ≥ 1.7 pero < 2.0 (o un pico individual INR de ≥ 2.4 pero < 3.0) se alcanza sin DLT entonces puede procederse con el escalamiento al siguiente nivel de dosis pero solamente a una mitad del incremento de dosis planeado originalmente. El DLT se define como el desarrollo de cualquier reacción adversa más que mínima (esto es, cualquier evento adverso grado 2 o superior tal como lo define el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 [CTCAE]).

- 20 Para establecer el efecto de anticoagulación que corresponde con las concentraciones en plasma de una composición tal como se describe en el Ejemplo 7, el INR calculado para el PT de cada sujeto será monitoreado en la línea base, 8 veces el día 1, y diariamente hasta que los resultados estén dentro del rango normal para un mínimo de dos días consecutivos. Si se presenta un DLT en 1 a 4 sujetos, se procederá con la dosificación a sujetos adicionales por acuerdo mutuo entre el monitor médico y el investigador que siguen la revisión del evento. Puede aplicarse dosificación a 1-4 sujetos en el mismo nivel de dosis. El escalamiento de dosis pasará al siguiente nivel de dosis si no más de 1 a 8 sujetos experimentan un DLT después de la revisión de los datos de seguridad por el monitor médico y el investigador. Si 2 o más sujetos experimentan un DLT en una cohorte de nivel de dosis individual, se establecerá el nivel de dosis previo como dosis tolerada máxima (MTD). Si no se presenta DLT en ninguna dosis, la dosis más alta probada será el primer nivel de dosis de una composición como se describe en el Ejemplo 7 que de cómo resultado un pico medio de cohorte INR ≥ 2.0 o un pico INR ≥ 3.0 para cualquier sujeto.

- 30 Debido a que las toxicidades en humanos no están aún definidas para este fármaco y, por lo tanto, la atribución al fármaco es problemática, todas las toxicidades deben ser consideradas como relacionadas con el fármaco a menos que estén claramente no relacionadas (por ejemplo, ambientales). La toxicidad clínicamente significativa definida por el CTCAE y la relación del fármaco en estudio con eventos adversos (AEs) será determinada por el investigador principal en consulta con el monitor médico del estudio. Cualquier sujeto que exhiba sangrado significativo clínicamente durante el estudio sufrirá investigaciones detalladas de los factores de coagulación relevantes y la función de las plaquetas después de un período de lavado de fármaco apropiado en el estudio.

35 Duración del estudio

15 \pm 2 días por cohorte

Población de estudio

- 40 Aproximadamente 20 a 40 hombres o mujeres adultos de 18 a 65 años de edad (4 a 8 sujetos por cohorte de nivel de dosis).

Puntos finales del estudio:

Punto fina primario

- 45 a. Dosis farmacológicamente activa (definida como el primer nivel de dosis que da como resultado un pico medio de cohorte INR ≥ 2.0 o un pico INR ≥ 3.0 para cualquier sujeto), o MTD y DLT asociado (grado CTCAE ≥ 2 toxicidad, independientemente de la causalidad)

Puntos finales secundarios:

- a. Perfil de evento adverso
 b. Cmax en plasma, Tmax, vida media, y AUC de una composición como se describe en el Ejemplo 7
 c. Excreción urinaria de una composición como se describe en el Ejemplo 7

Fármaco, dosis, ruta, régimen de la investigación

Modulador del Factor VIIa, una composición como la descrita en el Ejemplo 7, administrada subcutáneamente como una dosis de régimen individual en cinco cohortes de nivel de dosis como sigue: 0.05 mg/kg, 0.20 mg/kg, 0.80 mg/kg, 2.0 mg/kg, y 3.0 mg/kg.

5 Programación de visitas

Visita de selección en los días de estudio 1, 2, 3, y 15 ± 2 . Pueden requerirse días adicionales con base en valores de laboratorio.

Parametrización

10 Las parametrizaciones de seguridad consistirán de eventos adversos, signos vitales, electrocardiogramas, parámetros de laboratorio incluyendo un panel de química de suero, un panel de hematología, panel de coagulación y urinálisis), y parámetros del sitio de inyección.

La sangre y la orina serán recolectados para parametrización farmacocinética.

Criterios de inclusión

Para ser elegible con el fin de participar en este estudio, un sujeto debe satisfacer todos los siguientes criterios:

- 15 a. Mujer u hombre saludable de 18 a 65 años de edad, inclusive.
- b. Índice de masa corporal de $18.5 - 30.0 \text{ kg/m}^2$ inclusive.
- c. Coagulación en línea base normal o calificada como no clínicamente significativa por el investigador:
- d. PT $11.5 - 14.5$ segundos y aPTT $22 - 37$ segundos.
- 20 e. Capacidad para entender el estudio, deseo de participar en el estudio, y capacidad de proveer información escrita consintiendo en participar.
- f. En buena salud (esto es sin evidencia de condición médica subyacente clínicamente significativa). Se permite una hipertensión estable bien controlada si no se recibe medicación.
- g. Las mujeres deben ser amenorréicas durante al menos 12 meses, o haber tenido una histerectomía total.
- h. Disponible para parametrización de seguimiento durante 15 ± 2 días.
- 25 i. Estar de acuerdo con no participar en deportes de contacto o actividades tensionantes durante los 15 ± 2 días del período del estudio.

Criterios de exclusión

Un sujeto que satisfaga cualquiera de los siguientes criterios será excluido de este estudio:

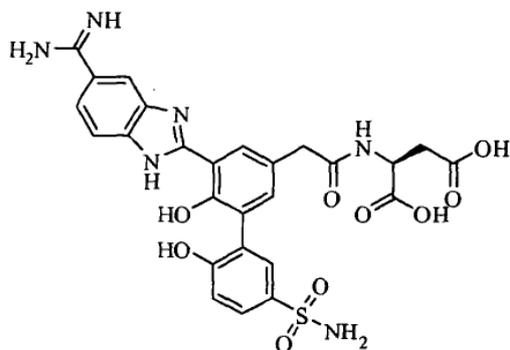
- 30 a. Historia de cualquier condición médica clínicamente significativa que, en la opinión del investigador principal, sea definida como "no en buena salud".
- b. Cirugía electiva, trabajo dental, o anestesia regional planeada durante el período de prueba.
- c. Historia conocida de sangrado clínicamente significativa después de cirugía o parto (transfusiones sanguíneas requeridas) o después de extracción dental (sutura requerida).
- d. Historia conocida de episodios de sangrado recurrentes clínicamente significativos.
- 35 e. Historia conocida de una deficiencia congénita de factor de coagulación.
- f. Trastorno de plaquetas conocido adquirido o hereditario.
- g. Historia conocida de inmunodeficiencia.
- h. Anormalidad vascular conocido.

- i. Cualquier trauma o cirugía mayor durante 6 meses, o biopsia planeada durante la duración del estudio.
- j. Tratamiento en marcha con, o necesidad de, antitrombóticos orales incluyendo anticoagulantes (por ejemplo, cumadina) y agentes antiplaquetas (por ejemplo, aspirina).
- 5 k. Hombres sexualmente activos que no deseen utilizar protección anticonceptiva adecuada o no quieran rehusarse a donar esperma durante la duración completa del estudio.
- l. Presencia de cualquier síntoma agudo de dolor de cabeza, rinitis, tos, inflamación de garganta, fiebre, náuseas y/o vómito durante los 3 días de entrada al estudio.
- m. Uso de aspirina u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) durante los 14 días de entrada al estudio, o uso planeado durante la duración del estudio.
- 10 n. Uso de alcohol, tabaco u otros fármacos (prescripción o de mostrador) durante 3 días de entrada al estudio, o uso planeado durante la duración del estudio.
- o. Hipertensión no controlada (sistólica > 160 o diastólica > 100).
- p. Prueba de sangre oculta en heces positiva.
- q. Hepatitis B o C activa crónica, confirmada por pruebas de laboratorio en la selección.
- 15 r. Infección con HIV, confirmada por pruebas de laboratorio en la selección.
- s. Insuficiencia renal (BUN o creatinina > límite superior de lo normal [ULN]).
- t. Enfermedad hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total o GGT > ULN).
- u. Contraindicación a anticoagulación sistémica.
- v. Anemia (Hgb <12 g/dL).
- 20 w. Trombocitopenia (recuento de plaquetas <150,000/ μ l).
- x. Hematuria (microscopía).
- y. Participación en cualquier estudio de un dispositivo de medicación, una medicación, biológico o cualquier otro agente durante 30 días antes de enrolarse, o participación planeada durante la duración del estudio.
- z. Participación en una cohorte previa de este estudio.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición en una forma adecuada para administración subcutánea a un mamífero que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo disuelto en agua:



5

(Fórmula I)

comprendiendo la solución adicionalmente hidróxido de sodio y trometamina, en donde la composición tiene un pH entre 8.0 y 9.5.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el pH está entre 8.2 y 9.3.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el pH está entre 8.5 y 9.0.

10 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la concentración del compuesto de la Fórmula I o la sal del mismo es superior a 30 mg/ml.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la concentración del compuesto de la Fórmula I o la sal del mismo es superior a 120 mg/ml.

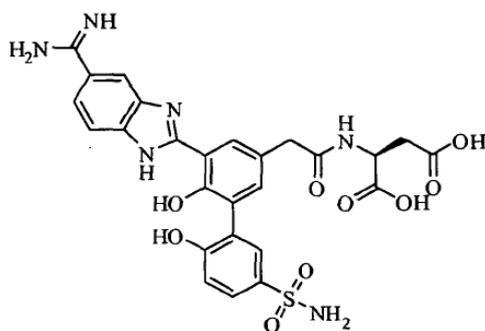
15 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para uso en el tratamiento de un cáncer, un trastorno tromboembólico o un cáncer y un trastorno tromboembólico en un mamífero.

7. La composición de la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y melanoma.

20 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición está en la forma adecuada para administración subcutánea al mamífero, en donde la administración subcutánea se logra por medio de una jeringa y el calibre de la aguja de la jeringa está entre 20 y 30.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico además de la composición que comprende el compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo.

10. Un dispositivo para administrar una composición en una forma adecuada para administración subcutánea a un mamífero que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo disueltos en agua:



25

(Fórmula I)

Comprendiendo la composición adicionalmente hidróxido de sodio y trometamina, en donde la composición tiene un pH entre 8.0 y 9.5 y en donde el dispositivo comprende una jeringa.

11. El dispositivo de la reivindicación 10, en donde:

5 el calibre de la aguja de la jeringa está entre 20 y 30 y la concentración del compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es superior a 30 mg/ml.

12. Dispositivo de la reivindicación 11, en donde:

el calibre de la aguja de la jeringa está entre 20 y 30 y la concentración del compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo es superior a 120 mg/ml.

13. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el pH está entre 8.2 y 9.3.

10 14. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el pH está entre 8.5 y 9.0.

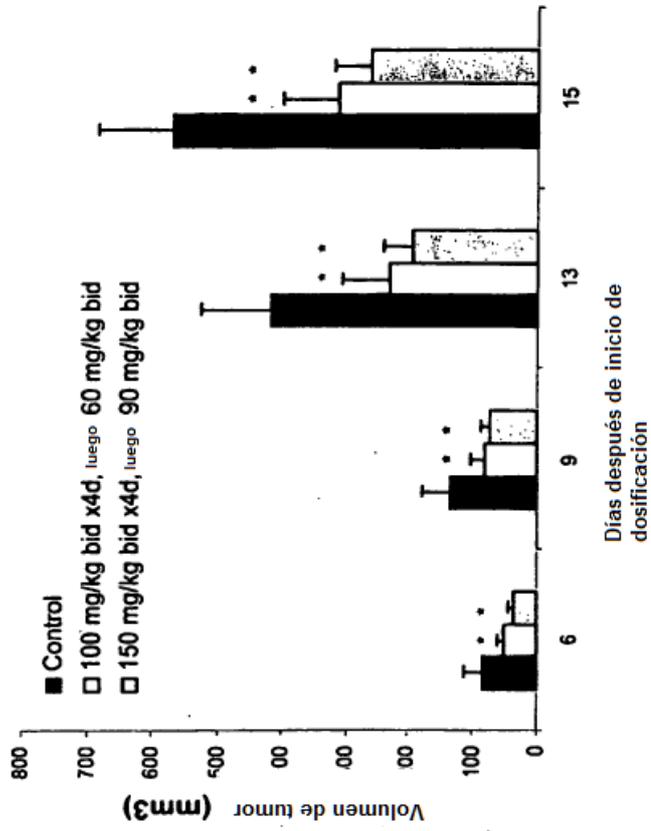


Figura 2

Compuesto de la Fórmula I como inhibidor de crecimiento tumoral de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL

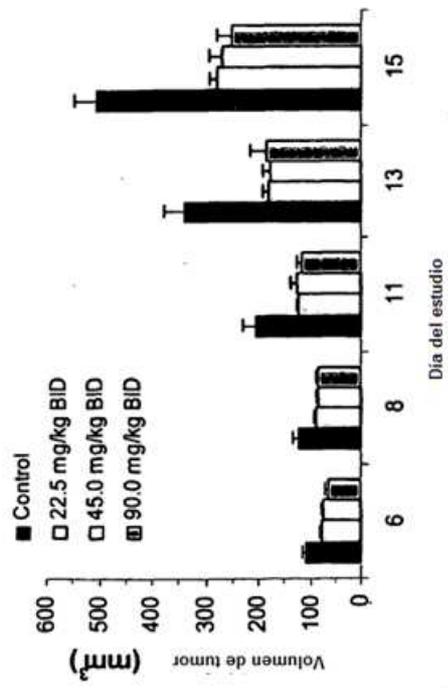


Figura 3

Compuesto de fórmula I como un inhibidor del crecimiento tumoral de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones C57BL

Secreción de IL8 después de 24 horas **tx +/- 1 uM PCI-27483**

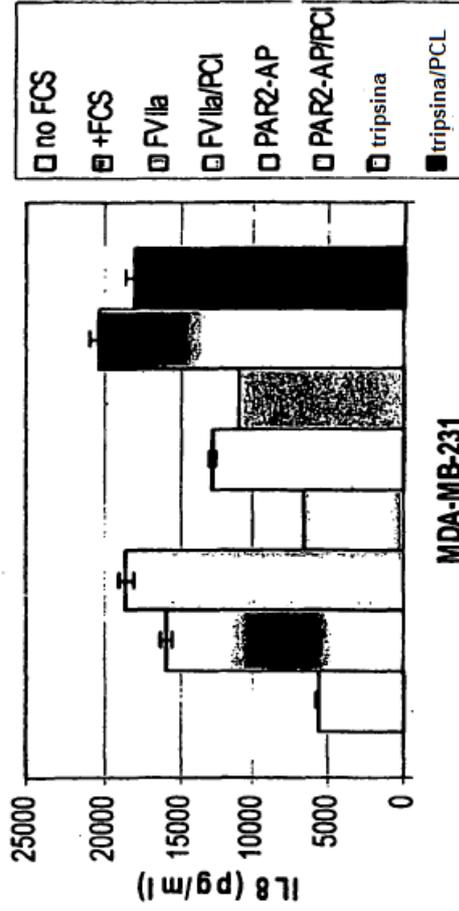


Figura 4

Compuesto de la fórmula I que muestra respuesta de IL8 inducida por FV/IIa en células cancerosas de seno humanas MDA-MB-231

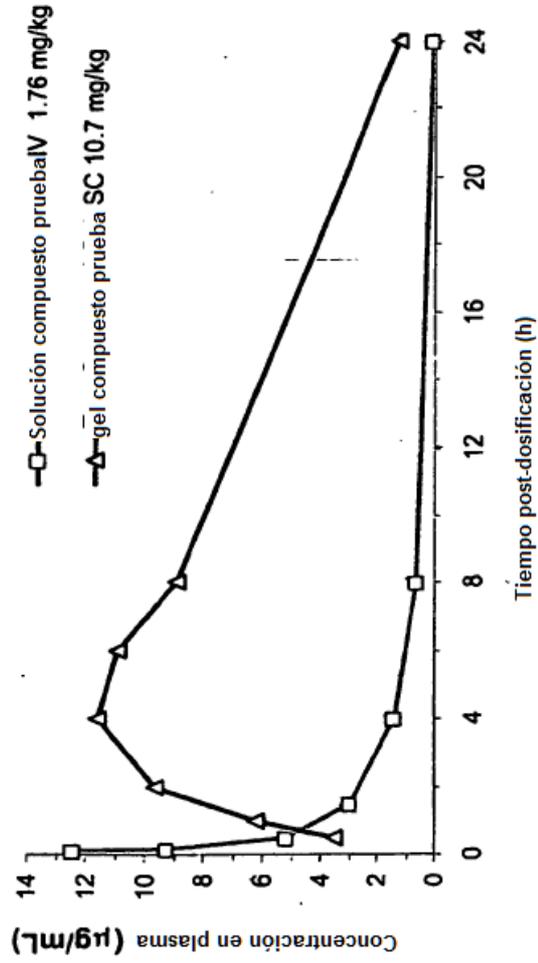


Figura 5

Biodisponibilidad subcutánea del compuesto de la fórmula I en monos Cynomolgus

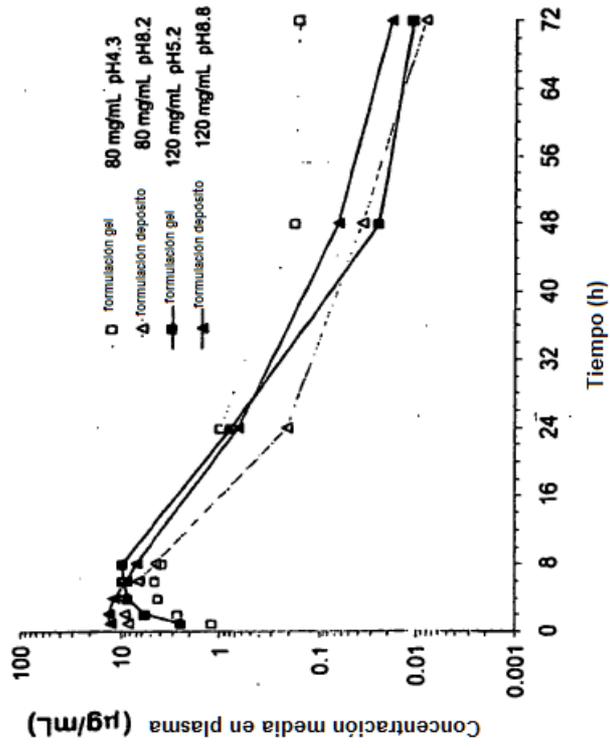


Figura 6

Concentraciones del compuesto de fórmula I después de administración subcutánea en conejos

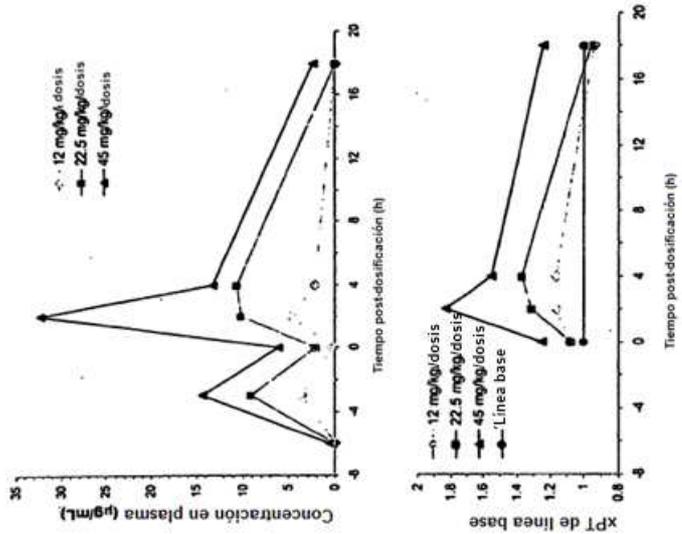


Figura 7

Concentración en plasma de un compuesto de fórmula I y cambios en tiempo de protrombina en ratones C57BL/6

	1	1	0	0	3
	1	1	1	2	0
	1	2	1	0	2
	0	3	0	2	3
	0	0	1	0	1
	0	0	0	0	1
	0	0	1	1	0
	0	2	2	3	3
	1	0	2	4	3
	2	0	1	4	3
Epitelio normal	0	0	0	1	0
Sobreexpresión $\Delta +1$ (% tumores)	50	30	70	50	20
Sobreexpresión $\Delta +2$ (% tumores)	10	10	30	30	20

N=10

0	1	3	4
---	---	---	---

Figura 8

Datos de IHC para sobreexpresión de factor de tejidos en tumores

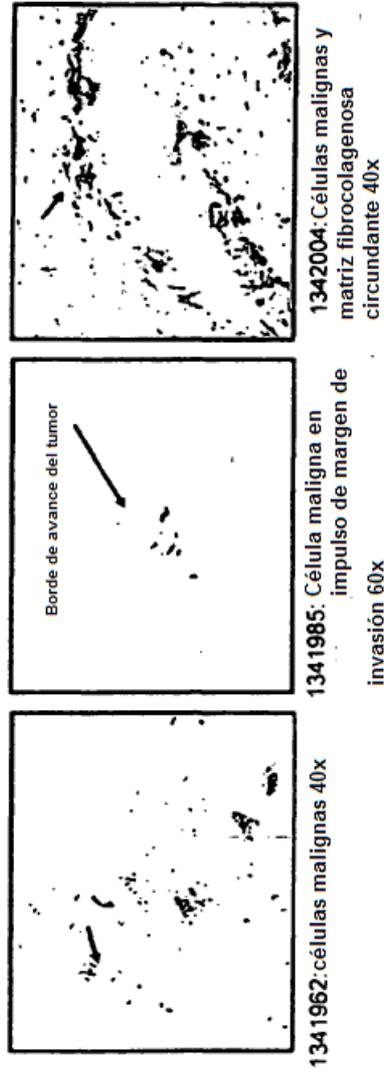


Figura 9

Factor VIII en carcinoma pancreático primario

fVlla: Señalización celular mediada por TF

Angiogénesis y crecimiento tumoral

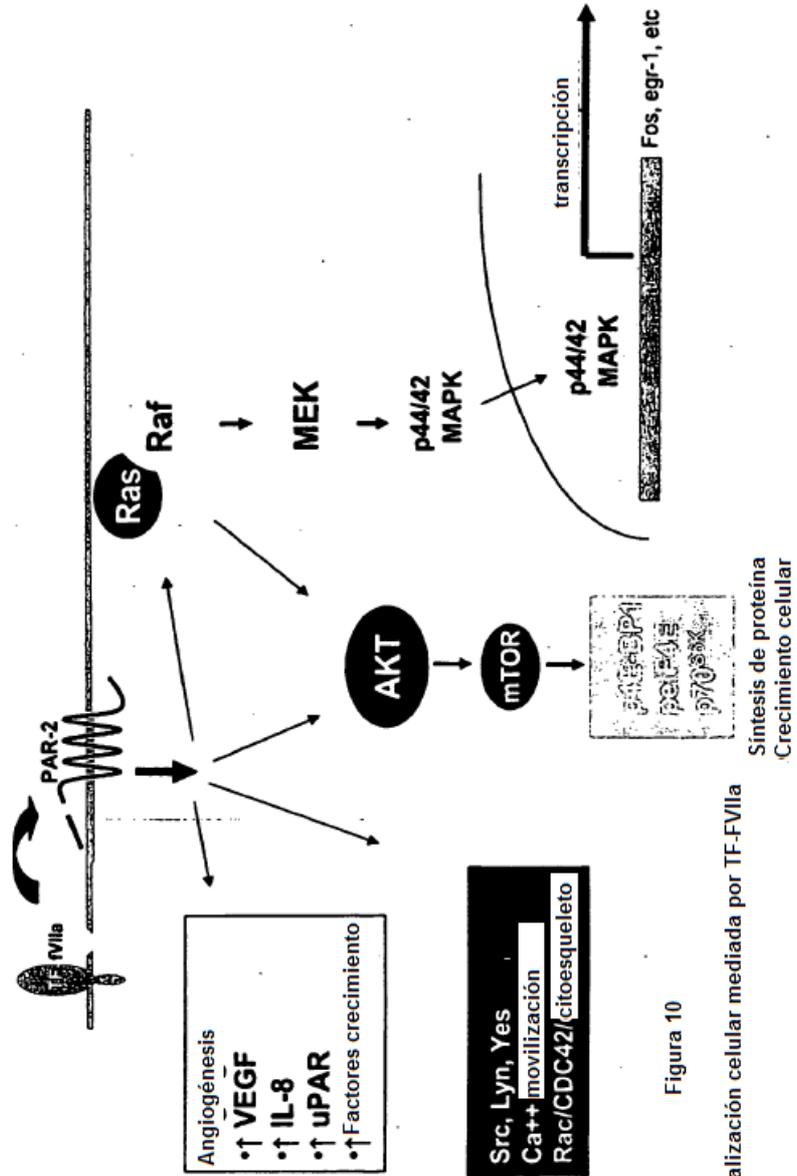


Figura 10

Señalización celular mediada por TF-FVlla