

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 496**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09803657 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2313111**

54 Título: **Formulaciones de agonistas de receptores de tipo toll y su uso**

30 Prioridad:

01.08.2008 US 137694 P

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

17.01.2014

73 Titular/es:

**VENTIRX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1191 Second Avenue, Suite 1105
Seattle, WA 98101, US**

72 Inventor/es:

**HOWBERT, J. JEFFRY;
DUVVURI, MURALIKRISHNA;
HERSHBERG, ROB y
DIETSCH, GREG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 496 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

Formulaciones de agonistas de receptores de tipo toll y su uso

Campo de la invención

La presente invención se refiere formulaciones farmacéuticas y agonistas de receptores de tipo toll (TLR) y su uso.

5 Antecedentes de la invención

Los receptores de tipo toll (TLR) son una familia de proteínas transmembrana de tipo I cuya activación in vivo inicia una respuesta inmune innata que implica a citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento específicos. Dado que todos los TLR pueden activar determinadas moléculas de señalización intracelular tales como factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y proteínas quinasas activadas por mitógenos (quinasas MAP), el conjunto específico de citoquinas y quimioquinas liberadas parece ser único para cada TLR. TLR7, 8, y 9 comprenden una subfamilia de TLR que está localizada en compartimentos endosomales o lisosomales de células inmunes tales como células dendríticas y monocitos. Específicamente, TLR7 se expresa por las células dendríticas plasmacitoides y en menor medida por monocitos, y TLR8 se expresa por monocitos así como por células dendríticas derivadas de monocitos. Esta subfamilia media el reconocimiento de ácidos nucleicos microbianos, tales como ARN de una sola hebra. Los agonistas de TLR7 y/o TLR8 estimulan la producción de diversas citoquinas inflamatorias que incluyen interleuquina-6, interleuquinas-12, factor-alfa de necrosis tumoral, e interferón gamma. Dichos agonistas también promueven la mayor expresión de moléculas coestimuladoras tales como CD40, CD80, y CD86, moléculas del complejo de histocompatibilidad principal, y receptores de quimioquinas. Los interferones de tipo I, IFN α e IFN β , también son producidos por células después de la activación con agonistas de TLR7/8.

Compuestos de imidazoquinolina sintéticos, de bajo peso molecular (inferior a 400 Daltons), pequeños que se asemejan a los nucleótidos de purina adenosina y guanosina fueron los primeros agonistas de TLR7 y TLR8 a identificar. Se ha demostrado que un número de estos compuestos tienen propiedades antivirales y anticáncer. Por ejemplo, el imiquimod agonista de TLR7 (ALDARA™) fue aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos como un agente tópico para el tratamiento de lesiones de la piel causadas por determinadas cepas del virus del papilomun ser humano. Imiquimod también puede ser útil para el tratamiento de cánceres de piel primarios y tumores cutáneos tales como carcinomas de células basales, queratoacantomas, queratosis actínica, y enfermedad de Bowen. El resiquimod agonista de TLR7/8 (R-848) se está evaluando como un agente tópico para el tratamiento del herpes genital humano.

Compendio de la invención

La presente invención se dirige generalmente a formulaciones de composiciones farmacéuticas que contienen un agonista de TLR de benzo[b]azepina para uso en el tratamiento de cáncer, preferiblemente tumores sólidos y linfomas, y para otros usos que incluyen el tratamiento de determinadas afecciones o enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica, el tratamiento de enfermedades infecciosas, preferiblemente enfermedades víricas, y para uso como adyuvantes en vacunas formuladas para uso en terapia de cáncer y en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Específicamente, la presente invención se refiere a formulaciones estables de un agonista de TLR de benzo[b]azepina, preferiblemente un agonista TLR7 o un TLR8. En realizaciones preferidas, el agonista de TLR7 o TLR8 de benzo[b]azepina se usa para el tratamiento de de cáncer y el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, y linfoma.

Preferiblemente, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 6 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml. En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, o aproximadamente 50 mg/ml. La formulación comprende aproximadamente un 1-30%, 5-15%, o un 5-10% en peso/volumen (p/v) de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende un 1%, un 5%, un 10%, un 15%, un 20%, un 25%, o un 30% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En una realización en particular, la formulación es una solución acuosa que comprende el agonista de TLR de benzo[b]azepina a una concentración de al menos 2 mg/ml. En una realización más, la formulación comprende un 15% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En realizaciones preferidas, la formulación es adecuada para inyección en un mamífero, preferiblemente un ser humano. En realizaciones en particular, la inyección se hace por una vía subcutánea, una vía intramuscular, o una vía transdérmica. En determinadas realizaciones, la formulación es adecuada para administración intravenosa.

En determinadas realizaciones, el pH de la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es ácido (es decir, inferior a 7). Preferiblemente, el pH de la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7, preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En una realización preferida en particular, el pH es 6,5. En una realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es una formulación sólida, líquida o liofilizada adecuada para inyección en un mamífero, preferiblemente un ser humano. En una realización, la formulación es estéril. En determinadas realizaciones, las presentes formulaciones son estables a temperaturas que varían de aproximadamente 20 to 25 °C durante al menos 1 semana y la formulación estable durante al menos 2 semanas de aproximadamente 2 a 8 °C.

La presente invención también proporciona formulaciones liofilizadas de un agonista de TLR de benzo[b]azepina que cuando se reconstituyen en una solución acuosa son básicamente solubles. Preferiblemente, la formulación reconstituida es adecuada para inyección en un mamífero, preferiblemente un ser humano. En realizaciones en particular, la inyección se hace por una vía subcutánea, una vía intramuscular, o una vía transdérmica. En determinadas realizaciones, la formulación es adecuada para administración intravenosa.

En determinadas realizaciones preferidas, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina comprende uno o más de los siguientes agonistas de TLR de benzo[b]azepina: 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; (1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-N,N-dietil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; 2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; 2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización en particular, el agonista de TLR de benzo[b]azepina es (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona formulaciones para uso en el tratamiento de cáncer por administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención, que contiene una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En una realización preferida, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es para su administración en combinación con una o más modalidades de tratamiento adicional, donde las modalidades están seleccionadas entre un agente quimioterapéutico, una citoquina, un anticuerpo, terapia hormonal, o terapia de radiación. En una realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina estará su administración como parte de un régimen para el tratamiento de un tumor sólido. En una realización más, el tumor sólido es una forma de cáncer seleccionada entre cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, o linfoma. En una realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es para su administración como parte de un régimen para el tratamiento de un linfoma. En una realización, el linfoma es linfoma Hodkings. En otra realización, el linfoma es linfoma no Hodkings. En otra realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es para su uso como una chocante de vacuna para el tratamiento de cáncer. En determinadas realizaciones de los métodos para el tratamiento de cáncer, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es para su administración por inyección o por vía intravenosa. En realizaciones en particular, la inyección es por una vía subcutánea, una vía intramuscular, o una vía transdérmica. En una realización en particular, la formulación es para su administración por inyección subcutánea.

La presente invención también proporciona formulaciones para uso en el tratamiento de dermatitis a tópicos mediante la administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto ser humano, de una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención, que contiene una sulfobutil éter β -ciclodextrina. De acuerdo con esta realización, la vía de administración es preferiblemente subcutánea o tópica.

La presente invención también proporciona formulaciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad infecciosa mediante la administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, de una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención, que contiene una sulfobutil éter β -ciclodextrina. Preferiblemente, la enfermedad infecciosa está causada por un virus. En una realización en particular, el virus es el virus de la hepatitis C (VHC o HepC).

En determinadas realizaciones de las formulaciones para su uso en el tratamiento de cáncer o enfermedades infecciosas, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal de sujeto. En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se administra a una dosis de aproximadamente 0,02 mg/kg, aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, o aproximadamente 5 mg/kg. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se administra al sujeto una vez a la semana o cada dos semanas.

La presente invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes rellenos con una formulación de la invención de agonista de TLR de benzo[b]azepina líquida o liofilizada para el

tratamiento de cáncer o uno o más síntomas del mismo. Preferiblemente, la formulación comprende aproximadamente un 1-30%, un 5-15%, o un 5-10% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En determinadas realizaciones, la formulación comprende un 2%, un 5%, un 10%, un 15%, un 20%, un 25%, o un 30% en p/v de sulfobutil éter β -ciclodextrina. En una realización en particular, la formulación es una formulación acuosa del agonista de TLR de benzo[b]azepina (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida que contiene una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En otra realización, la formulación es una formulación liofilizada de (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida que contiene una sulfobutil éter β -ciclodextrina. Preferiblemente, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de al menos 2 mg/ml y la formulación, tanto si es una formulación acuosa como una liofilizada reconstituida, es adecuada para inyección subcutánea en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

La presente invención también proporciona el uso de una formulación de un agonista de TLR de benzo[b]azepina, preferiblemente un agonista de TLR7 o de TLR8 en la preparación de un medicamento para tratar cáncer, una enfermedad infecciosa, o dermatitis atópica en un sujeto. El cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, y linfoma.

En una realización, el agonista de TLR se formula a una concentración de al menos 2 mg/ml. Además, la formulación es adecuada para la administración al sujeto, donde el sujeto es preferiblemente un ser humano, por inyección y se hace por inyección subcutánea, intramuscular, o transdérmica. En determinadas realizaciones, el agonista de TLR se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,02 al 10 mg/kg, a una dosis de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se administra al sujeto una vez a la semana o cada dos semanas.

En una realización preferida, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se administra en combinación con uno o más modalidades de tratamiento adicional, donde las modalidades están seleccionadas entre un agente quimioterapéutico, una citoquina, un anticuerpo, terapia hormonal, o terapia de radiación. La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades infecciosas que son causadas por un virus, donde el virus es un virus de hepatitis.

La descripción anterior expone más ampliamente las características más importantes de la presente invención con el fin de que la descripción detallada de la misma que sigue a continuación se pueda entender, y con el fin de que las presentes contribuciones a la técnica se puedan apreciar mejor. Otros objetos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada en conjunto con los ejemplos.

5. Descripción detallada de la invención

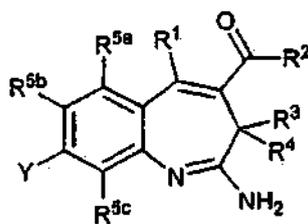
Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción adjunta que sigue a continuación. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en la presente memoria se puede usar en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado tal como lo entiende habitualmente a quien con una experiencia habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención. En caso de conflicto, la presente memoria descriptiva lo controlará.

La presente invención proporciona formulaciones estables de agonistas de TLR de benzo[b]azepina. Los agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención son preferiblemente agonistas de TLR7 o de TLR8, o tienen actividad agonista tanto para TLR7 como para TLR8. Los agonistas de TLR de benzo[b]azepina que se pueden formular de acuerdo con la presente invención se describen en la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US2006/032098, presentada el 17 de agosto de 2006. En una realización preferida, el agonista de TLR de benzo[b]azepina es (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Las formulaciones de la presente invención son adecuadas para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades humanas tales como cáncer y enfermedades infecciosas como se describe en la presente memoria.

50 Agonistas de TLR de la Invención

Los agonistas de TLR de benzo[b]azepina que se pueden formular de acuerdo con la presente invención se describen en la Solicitud Internacional PCT N° PCT/US2006/032098, presentada el 17 de agosto de 2006, publicada como documento WO 2007/024612 el 1 de marzo de 2007. En una realización preferida, el agonista de TLR de benzo[b]azepina es (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Preferiblemente, los agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención son compuestos de Fórmula I:



I

y metabolitos, solvatos, tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y

profármacos del mismo, en donde:

5 Y es CF_2CF_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$, o un anillo arilo o heteroarilo, en donde dichos anillos arilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alqueno, alquino, Br, CN, OH, NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, SR^6 y SO_2R^7 , y en donde dichos anillos arilo y heteroarilo adicionalmente están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, CF_3 , CF_3O -, HCF_2O -, alquilo, heteroalquilo y ArO -;

10 R^1 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 , y SO_2R^6 ,

15 o R^3 y R^4 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 , y SO_2R^6 ;

20 R^2 y R^8 se seleccionan independientemente entre H, OR^6 , NR^6R^7 , alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 , y SO_2R^6 ; R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son independientemente H, F, Cl, Br, I, OMe, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

25 y

30 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en donde dicho alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 , y SO_2R^6 ,

35 o R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo, alqueno, alquino, F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amino, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -, $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$, SR^6 , y SO_2R^6 .

En determinadas realizaciones, R^1 , R^3 , y R^4 son cada uno hidrógeno.

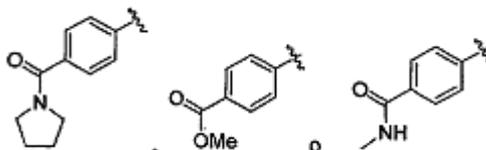
En determinadas realizaciones, R^{5a} , R^{5b} , y R^{5c} son cada uno hidrógeno.

En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I, R^2 es OR^6 . En determinadas realizaciones, R^6 es alquilo, tal como alquilo (C_{1-4}). En realizaciones en particular, R^6 es etilo.

40 En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I, R^2 es NR^6R^7 . En determinadas realizaciones, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, tal como alquilo (C_{1-6}), o heteroalquilo, tal como alcoxi (C_{1-4})alquilo (C_{2-4}). En realizaciones en particular, R^6 y R^7 son independientemente H, etilo, propilo, o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

45 En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I, Y es arilo, tal como fenilo. En determinadas realizaciones, dicho arilo está sustituido con $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$, tal como en para- $\text{R}^8\text{C}(=\text{O})$ fenilo. En determinadas realizaciones, R^8 es OR^6 , NR^6R^7 o heterocicloalquilo. En determinadas realizaciones, R^6 y R^7 son

independientemente H o alquilo, tal como alquilo (C₁₋₆). En otras determinadas realizaciones, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azacicloalquilo de 4-6 miembros, tal como pirrolidinilo. En realizaciones en particular, Y es



- 5 En determinadas realizaciones de dicho compuesto de Fórmula I, Y es CF₂CF₃.

En realizaciones específicas, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se selecciona entre los siguientes compuestos:

- 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de(1E,4E)-etilo;
 (1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;
 (1E,4E)-2-amino-N,N-dietil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;
 10 (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;
 (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;
 (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;
 2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
 15 2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
 (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5.1 Formulaciones

- 20 La presente invención proporciona formulaciones estables del agonista de TLR de benzo[b]azepina como se describe en la Sección 5.1. Las formulaciones de la invención son preferiblemente adecuadas para usos farmacéuticos como se describe en la Sección 5.3. Más preferiblemente, las formulaciones son adecuadas para administración subcutánea a un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, pero pueden ser para su administración por otros medios como se describe en la Sección 5.4.

- 25 Las formulaciones de agonista de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término excipiente como se usa en la presente memoria se refiere ampliamente a una sustancia biológicamente inactiva usada en combinación con los agentes activos de la formulación. Un excipiente se puede usar, por ejemplo, como un agente de solubilización, un agente estabilizante, un diluyente, un vehículo inerte, un conservante, un aglutinante, un disgregante, un agente de revestimiento, un agente saborizante, o agente colorante. Preferiblemente, al menos un excipiente se elige para proporcionar una o
 30 más propiedades físicas más beneficiosas a la formulación, tal como una mayor estabilidad y/o solubilidad del agente o agentes activos. Un agonista de TLR de benzo[b]azepina como se describe en la presente memoria es el agente activo principal en las formulaciones de la presente invención. Sin embargo, un agonista de TLR de benzo[b]azepina se puede formular con otros agentes activos, por ejemplo, otros agonistas de TLR, agentes anticáncer o agentes antivirales, como se describe en la presente memoria.

- 35 Un excipiente "farmacéuticamente aceptable" es uno que ha sido aprobado por un estado o agencia reguladora federal para uso en animales, y preferiblemente para uso en seres humanos, o se enumeran en la Farmacopea de Estados Unidos, la Farmacopea Europea u otra farmacopea reconocida generalmente para uso en animales, y preferiblemente para uso en seres humanos.

- 40 Ejemplos de excipientes incluyen determinadas proteínas inertes tales como albúminas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como ácido aspártico (los cuales como alternativa se pueden mencionar como aspartato), ácido glutámico (que como alternativa se pueden mencionar como glutamato), lisina, arginina, glicina, e histidina; ácidos grasos y fosfolípidos tales como sulfonatos y caprilato de alquilo; tensioactivos tales como dodecil sulfato y polisorbato sódico; tensioactivos no iónicos tales como TWEEN®, PLURONICS®, o polietilenglicol (PEG); hidratos de carbono tales como glucosa, sacarosa, manosa, maltosa, trehalosa, y dextrinas, incluyendo

ciclodextrinas; polioles tales como manitol y sorbitol; agentes quelantes tales como EDTA; y contraiones formadores de sales tales como sodio.

5 Las formulaciones de la presente invención contienen una sulfobutil éter β -ciclodextrina que aumenta la solubilidad acuosa del agonista de TLR. La ciclodextrinas son oligómeros cíclicos no higroscópicos, cristalinos de α -D-glucopiranososa. Como resultado de una falta de rotación alrededor de los enlaces que conectan las unidades de glucopiranososa, las ciclodextrinas no son de forma cilíndrica, sino toroidal. Debido a esta rotación restringida tienen una estructura rígida con una cavidad central cuyo tamaño varía de acuerdo con el número de unidades de glucopiranososa en la molécula. Las tres ciclodextrinas más comunes son α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina, que consisten en seis, siete, ocho unidades de glucopiranososa, respectivamente. Debido a la
10 disposición de los grupos hidroxilo dentro de la molécula de ciclodextrina y la forma de la molécula, la superficie interna de la cavidad es hidrófoba, mientras que la superficie exterior es hidrófila. Los grupos hidroxilo primarios están localizados en la parte más estrecha (interna) de la molécula toroidal, mientras que los grupos hidroxilo secundarios están localizados en el borde más ancho (externo). Esta colocación permite que las ciclodextrinas alojen una gran diversidad de pequeñas moléculas hidrófobas dentro de la cavidad hidrófoba mediante la formación
15 de un complejo de inclusión.

Las ciclodextrinas se conocen en la técnica. Por ejemplo, TRAPPSOL™ y otras ciclodextrinas son preparadas por CTD, Inc. (High Springs, FL), y CAPTISOL® (sulfobutil éter β -ciclodextrina) está presente en inyectables disponibles en el mercado tal es como ABILIFY IM™, GEODON, y VFEND IV. Preferiblemente, CAPTISOL® se usa en las formulaciones de la presente invención.

20 En determinadas realizaciones, la formulación comprende un 1-30%, un 2-12%, un 5-15%, un 15-20%, un 20-25%, o un 25-30% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En otras realizaciones, la formulación comprende un 2%, un 4%, un 6%, un 8%, un 10%, un 12%, o un 15% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En otras realizaciones, la formulación comprende un 20%, un 25%, o un 30% en p/v de una sulfobutil éter β -ciclodextrina. En una realización en particular, la formulación comprende un 5%, un 15%, un 25%, o un 30% de una sulfobutil éter β -ciclodextrina.

25 Aunque las ciclodextrinas son los agentes solubilizantes preferidos, se describen otros agentes de solubilización en agua. Ejemplos de otros de dichos agentes incluyen Poloxámero, Povidona K17, Povidona K12, Tween 80, etanol, Cremofor/etanol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, y propilenglicol. En realizaciones preferidas, las formulaciones de la invención contienen menos de un 10% en v/v de dichos agentes. En determinadas realizaciones, se usan agentes de solubilización a base de aceite tales como lipiodol y aceite de cacahuete.

30 Las formulaciones de la presente invención también pueden contener sales farmacéuticamente aceptables, agentes de tamponamiento, o conservantes. Los ejemplos de dichas sales incluyen las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, bórico, fórmico, malónico, succínico, y similares. Dichas sales también se pueden preparar en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio. Ejemplos de agentes de tamponamiento incluyen fosfato, citrato, acetato, y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES). Ejemplos conservantes incluyen antioxidantes tales como vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo, y selenio; los aminoácidos cisteína y metionina; ácido cítrico y citrato sódico; y conservantes sintéticos tales como timerosal, y alquil parabenos, que incluyen por ejemplo, metil parabeno y propil parabeno. Otros conservantes incluyen cloruro de octadecildimetilbencil amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, fenol, butilo o alcohol bencílico, clorobutanol, catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol, y m-cresol.
35
40

En determinadas realizaciones, las formulaciones de la invención se pueden preparar como un líquido o en una forma sólida tal como un polvo, comprimido, píldora o cápsula. Las formulaciones líquidas pueden adquirir formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos u acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. En una realización, la formulación es una solución acuosa. En otra realización, la formulación final está liofilizada. En otras realizaciones, la formulación comprende un sistema de administración de fármaco coloidal. Dichos sistemas de administración de fármacos incluyen, por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas.
45

En una realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es una formulación líquida o liofilizada adecuada para inyección en un mamífero, preferiblemente un ser humano. En una realización, la formulación es estéril. En otra realización, la formulación es una formulación liofilizada estéril que es adecuada para inyección después de su reconstitución con una cantidad de un vehículo acuoso. En una realización, la formulación líquida o liofilizada se prepara como una forma de dosificación individual como se describe a continuación. Las formulaciones pueden contener o no un conservante añadido.
50

En determinadas realizaciones, las formulaciones comprenden adicionalmente uno o más adyuvantes. Ejemplos de adyuvantes adecuados incluyen potenciadores de la respuesta inmune tales como derivados microbianos (por ejemplo, productos bacterianos, toxinas tales como toxina del cólera y toxina lábil al calor de E. coli, lípidos, lipoproteínas, así dos nucleicos, péptidoglicanos, hidratos de carbono, péptidos), células, citoquinas, (por ejemplo, células dendríticas, IL-12, y GM-CSF), hormonas, y moléculas pequeñas. Los adyuvantes contemplados incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes a base de aceite (por ejemplo, adyuvante de Freund), oligonucleótidos de CpG,
55

adyuvantes de sal de aluminio, adyuvantes de sal de calcio, emulsiones y formulaciones a base de tensioactivos (por ejemplo, MF59, ASO2, montanide, ISA-51, ISA-720, y QA21).

5 De acuerdo con determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En otras realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml. En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración entre 0,5 y 10 mg/ml, entre 0,5 y 5 mg/ml, o entre 1 y 5 mg/ml. En otras realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración entre 10-20 mg/ml, 20-30 mg/ml, o entre 30-50 mg/ml. En realizaciones específicas, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, o aproximadamente 40 mg/ml.

20 En determinadas realizaciones, el pH de la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es ácido (es decir, inferior a 7). Preferiblemente, el pH de la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 7, preferiblemente de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5. En una realización preferida en particular, el pH es 6,5.

25 En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula en polietilenglicol o propilenglicol a una concentración de al menos 5 mg/ml, al menos 8 mg/ml, o al menos 9 mg/ml. De acuerdo con un aspecto de estas realizaciones, el polietilenglicol o propilenglicol está presente en solución a entre 10-20% en v/v. De acuerdo con otro aspecto de estas realizaciones, tanto polietilenglicol como propilenglicol están presentes en solución, cada uno a un 7,5%, un 10%, o un 15% en v/v.

30 En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula en una sulfobutil éter β -ciclodextrina a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. De acuerdo con un aspecto de estas realizaciones, la sulfobutil éter β -ciclodextrina, es de aproximadamente un 1-30% en p/v. En aspectos específicos de estas realizaciones, la sulfobutil éter β -ciclodextrina, es de aproximadamente un 1% en p/v, aproximadamente un 2% en p/v, aproximadamente un 5% en p/v, aproximadamente un 10% en p/v, aproximadamente un 15% en p/v, aproximadamente un 20% en p/v, aproximadamente un 25% en p/v, o aproximadamente un 30% en p/v.

35 En realizaciones donde la formulación es una emulsión, emulgentes o agentes de emulsión adecuados incluyen cualquier emulgente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente fosfolípidos extraídos de yema de huevo o habas de soja, fosfatidil colinas sintéticas o fosfatidil colinas purificadas de origen vegetal. También se pueden usar derivados hidrogenados, tales como fosfatidilcolina hidrogenada (huevo) y fosfatidilcolina hidrogenada (soja). Los emulgentes también pueden ser tensioactivos no iónicos tales como poloxámeros (por ejemplo Poloxámero 188 1000 407), poloxaminas, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietileno o ésteres de ácidos grasos de sorbitán. También se pueden usar tensioactivos iónicos tales como ácido cólico y ácido desoxicólico o derivados de superficie activa o sales de los mismos. El emulgente también puede ser una mezcla de uno o más de los ingredientes anteriores. La emulsión puede contener adicionalmente otros ingredientes tales como tampones, estabilizantes y otros lípidos.

45 Las formulaciones de la presente invención se pueden preparar opcionalmente como formas de dosificación individual. "Forma de dosificación individual " se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas para el uso pretendido, es decir, en forma de una sola administración al sujeto a tratar. Cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente o agentes activos formulada con el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, una dosificación individual por vial puede contener un determinado volumen, tal como 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, o 20 ml, teniendo una concentración en particular el agente activo. Una unidad de dosificación puede comprender un solo agente activo, es decir, un agonista de TLR de benzo[b]azepina como se describe en la presente memoria, sus derivados y análogos, o mezclas de los mismos con otros agentes activos para su uso en terapias de combinación. En realizaciones preferidas, la forma de dosificación individual comprende de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml de un agonista de TLR de benzo[b]azepina. Las formulaciones están contenidas opcionalmente en envases de una sola dosis o dosis múltiples, por ejemplo, en ampollas o viales cerrados herméticamente, y pueden estar en un estado liofilizado. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de acuerdo con métodos reconocidos en la técnica. Ejemplos de formas de dosificación individual incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos encapsulados; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; obleas; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; apósitos; cremas; estalló las; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizaciones o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o

mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para administración subcutánea a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquida adecuadas para administración subcutánea a un sujeto.

También se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Las preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agonista de TLR de benzo[b]azepina, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas, o microcápsulas. Ejemplos de dichas matrices incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y γ L-glutamato de etilo, acetato de etilen-vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Mientras que los polímeros tales como acetato de etilen-vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten la liberación de moléculas durante más de 100 días, determinados hidrogeles liberan moléculas durante periodos de tiempo más cortos.

En determinadas realizaciones preferidas, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención comprende un 1-30% en p/v de un sulfobutil éter β -ciclodextrina, y uno o más de los siguientes agonistas de TLR de benzo[b]azepina a una concentración de aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, o aproximadamente 15 mg/ml, en una forma adecuada para inyección a un mamífero, preferiblemente un ser humano: 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; (1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-N,N-dietil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-N-etil-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; (1E,4E)-2-amino-8-(perfluoroetil)-N-propil-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; 2-amino-8-(pirrolidina-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; 2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo; (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La información adicional con respecto a los métodos para preparar las composiciones y formulaciones y los ingredientes que comprenden a las composiciones y formulaciones de acuerdo con la presente invención se pueden encontrar en referencias convencionales en el campo, tal como por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA.

5.1.1 Estabilidad

Las formulaciones de la presente invención proporcionan la estabilidad química del agonista formulado de TLR de benzo[b]azepina. "Estabilidad" y "estable" en el contexto de la presente invención se refieren a la resistencia del agonista de TLR de benzo[b]azepina a la degradación química en condiciones dadas de fabricación, preparación, transporte y almacenamiento. Las formulaciones "estables" de la invención también retienen preferiblemente al menos un 80%, un 85%, un 90%, un 95%, un 98%, un 99%, o un 99,5% de la actividad biológica de una preparación convencional o de referencia del agonista de TLR de benzo[b]azepina en condiciones dadas de fabricación, preparación, transporte y/o almacenamiento. Actividad biológica se refiere a la capacidad del agonista de TLR de benzo[b]azepina para activar la señalización de TLR, preferiblemente la señalización de TLR7 y/o TLR8, y más preferiblemente la señalización de TLR8. En este contexto, la actividad biológica se puede medir usando cualquier método reconocido la técnica para detectar la señalización de TLR. Por ejemplo, dichos métodos incluyen ensayos para la detección de moléculas de transducción de señales intracelulares dependientes de TLR, tal como factor nuclear kappa beta (NFkB). Dichos ensayos incluyen, por ejemplo, ensayos de genes indicadores realizados en células que expresan de forma estable o más genes de TLR, preferiblemente genes de TLR 7 y/o TLR8. Otros métodos incluyen ensayos para la detección de citoquinas que son liberadas por células que contienen TLR del sistema inmune cuando la señalización de TLR se activa. Por ejemplo, los expertos en la técnica conocen ensayos para la detección de factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) o interferón alfa (IFN α) en el sobrenadantes de células cultivadas y están disponibles en el mercado (véase por ejemplo, R&D Systems, Minneapolis, MN).

Las formulaciones "estables" de la invención también retienen preferiblemente al menos un 90%, un 95%, un 98%, un 99%, o un 99,5% de una cantidad de partida o de referencia del agonista de TLR de benzo[b]azepina en condiciones dadas de fabricación, preparación, transporte, y/o almacenamiento. La cantidad de agonista de TLR de benzo[b]azepina se puede determinar usando cualquier método reconocido en la técnica. Por ejemplo, la concentración de agonista de TLR de benzo[b]azepina se puede determinar usando métodos de rutina tales como espectrometría UV-Vis y cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

En determinadas realizaciones, las presentes formulaciones son estables a temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 30 °C durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 4 semanas, al menos 5 semanas, al menos 6 semanas, o al menos 7 semanas. En otras realizaciones, las formulaciones son estables a temperaturas que varían de aproximadamente 20 a 30 °C durante al menos 1 mes, al

menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 7 meses, al menos 8 meses, al menos 9 meses, al menos 10 meses, al menos 11 meses, o al menos 12 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 2 meses a 20-25 °C.

5 En otras realizaciones, las presentes formulaciones son estables a temperaturas que varían de aproximadamente 2 a 8 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 14 meses, al menos 16 meses, al menos 18 meses, al menos 20 meses, al menos 22 meses, o al menos 24 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 2 meses de 2 a 8 °C.

10 En otras realizaciones, las presentes formulaciones son estables a temperaturas de aproximadamente -20 °C durante al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, al menos 12 meses, al menos 14 meses, al menos 16 meses, al menos 18 meses, al menos 20 meses, al menos 22 meses, o al menos 24 meses. En una realización, la formulación es estable durante al menos 6-12 meses a -20 °C.

15 En una realización en particular, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es estable a temperaturas de aproximadamente 20-30 °C a concentraciones de hasta 40 mg/ml durante al menos 2 semanas, preferiblemente durante al menos 4 semanas, y más preferiblemente durante al menos 8 semanas. En otra realización, la formulación es estable a temperaturas de aproximadamente 2-8 °C a concentraciones up to 40 mg/ml durante al menos 4 semanas, preferiblemente durante al menos 8 semanas, y más preferiblemente durante al menos 12 semanas. En otra realización la formulación es estable a temperaturas de aproximadamente -20 °C a concentraciones de hasta 40 mg/ml durante al menos 8 semanas, preferiblemente durante al menos 12 semanas, y más preferiblemente durante al menos 16 semanas.

5.2 Métodos de Uso

Las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención son útiles en métodos para el tratamiento de cáncer o enfermedades infecciosas. Preferiblemente, las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se usan en combinación con uno o más modalidades de tratamiento adicional en un régimen para el tratamiento de cáncer. En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, y linfoma. En una realización particular, el cáncer es un linfoma. En una realización, el linfoma es linfoma no Hodgkins. Las formulaciones de agonistas de e TLR de benzo[b]azepina de la presente invención también son útiles en otros métodos que incluyen métodos para el tratamiento de determinadas afecciones o enfermedades de la piel, tales como dermatitis atópica, métodos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, preferiblemente enfermedades virales, y para su uso como adyuvantes en vacunas formuladas para uso en terapia de cáncer o para el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas, preferiblemente enfermedades virales. En una realización, la enfermedad infecciosa es una enfermedad vírica y el virus es un virus de hepatitis, preferiblemente el virus de la hepatitis C (VHC o HepC). Las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se pueden usar solas o en combinación con uno u otras modalidades de tratamiento más como se describe en la Sección 5.3.1.

5.2.1 Terapia de Combinación

40 La terapia de combinación incluye, además de la administración de una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención, el uso conjunto de una o más modalidades que ayudan en la prevención o tratamiento del cáncer. Dichas modalidades incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antiangiogénicos, citoquinas, hormonas, anticuerpos, polinucleótidos, agentes terapéuticos de radiación y fotodinámicos. En realizaciones específicas, la terapia de combinación se puede usar para prevenir la recurrencia del cáncer, inhibir la metástasis, o inhibir el crecimiento y/o propagación del cáncer o metástasis. Como se usa en la presente memoria, "en combinación con" se refiere a que la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se administra como parte de un régimen de tratamiento que comprende una o más modalidades de tratamiento adicional como se describe con más detalle en las siguientes secciones.

50 En determinadas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina es para su administración antes de, simultáneamente con, o posterior a la administración de la una u otras modalidades más. En una realización el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula con una u otras modalidades más. En otra realización, la una u otras modalidades más se administra en una composición farmacéutica separada. De acuerdo con esta realización, la una u otras modalidades más se pueden administrar a un sujeto mediante la misma vía de administración o diferente a la usada para administrar el agonista de TLR de benzo[b]azepina.

Combinación con agentes anticáncer

55 En determinadas realizaciones, la formulación que comprende un agonista de TLR de benzo[b]azepina de la invención se administra en combinación con uno o más agentes anticáncer, preferiblemente un agente quimioterapéutico. Dichos agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes grupos de compuestos: antibióticos citotóxicos, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, agentes de alquilación, compuestos de

platio, compuestos de arsénico, inhibidores de la topoisomerasa del ADN, taxanos, análogos de nucleósidos, alcaloides de plantas, y toxinas; y derivados sintéticos de los mismos. Los siguientes son ejemplos no limitantes de compuestos en particular dentro de estos grupos. Agentes de alquilación incluyen mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, y clorambucilo; nitrosoureas tales como carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU); alquilsulfonatos tales como busulfano y treosulfano; y triazenos tales como dacarbazina. Compuestos que contienen platino incluyen cisplatino, carboplatino, aroplatino, y oxaliplatino. Alcaloides de plantas incluyen alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina, y vinorelbina; y taxoides tales como paclitaxel y docetaxol. Inhibidores de la ADN topoisomerasa incluyen epipodofilinas tales como etopósido, tenipósido, topotecán, 9-aminocamptotecina, camptotecina, y crisnatol; y mitomicinas tales como mitomicina C. Antifolatos incluyen inhibidores de DHFR tales como metotrexato y trimetrexato; inhibidores de la IMP deshidrogenasa tales como ácido micofenólico, tiazofurina, ribavirina, hidroxiurea y EICAR; e inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como deferoxamina. Análogos de pirimidina incluyen análogos de uracilo tales como 5-fluorouracilo, floxuridina, doxifluridina, y ratitrexed; y análogos de citosina tales como citarabina (ara C), arabinósido de citosina, y fludarabina. Análogos de purina incluyen mercaptopurina y tioguanina. Antimetabolitos de ADN incluyen 3-HP, 2'-desoxi-5-fluorouridina, 5-HP, alfa-TGDR, glicinato de afidicolina, ara-C, 5-aza-2'-desoxicidina, beta-TGDR, ciclocitidina, guanazol, inosina glicodialdehído, macebecina II, y pirazoloimidazol. Agentes antimetabólicos incluyen alocolchicina, halicondrina B, colchicina, derivados de colchicina, dolstatina 10, maitansina, rizoxina, tiocolchicina, y tritil cisteína.

Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos para su uso con las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención incluyen inhibidores de isoprenilación; neurotoxinas dopaminérgicas tales como ión 1-metil-4-fenilpiridinio; inhibidores del ciclo celular tales como estaurosporina; actinomicinas tales como actinomicina D y dactinomicina; bleomicinas tales como bleomicina A2, bleomicina B2, y peplomicina; antraciclina tales como daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), idarubicina, epirubicina, pirarubicina, zorubicina, y mitoxantrona; inhibidores de MDR tales como verapamilo; e inhibidores de la ATPasa de Ca^{2+} tales como tapsigargina.

También se contemplan composiciones que comprenden uno o más agentes quimioterapéuticos (*por ejemplo*, FLAG, CHOP) para su uso en combinación con las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención. FLAG comprende fludarabina, arabinósido de citosina (Ara-C) y G-CSF. CHOP comprende ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, y prednisona. Cada una de las listas anteriores es ilustrativa, y no pretende ser limitante.

En una realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con uno o más de los siguientes: IFN α , IL-2, Dacarbazina (Bayer), Temozolomida (Schering), Tamoxifeno (AZ), Carmustina (BMS), Melfalano (GSK), Procarbazina (Sigma-Tau), Vinblastina, carboplatino, cisplatino, taxol, ciclofosfamida, doxorubina, Rituxan (Genentech/Roche), Herceptina (Genentech/Roche), Gleevec, Iressa (AZ), Avastin (Genentech/Roche), o Tarceva (Genentech/Roche).

En otra realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con uno o más de los siguientes: una enediina tal como calicheamicina y esperamicina; duocarmicina, metotrexato, doxorubicina, melfalano, clorambucilo, Ara-C, vindesina, mitomicina C, cisplatino, etopósido, bleomicina, y 5-fluorouracilo.

Toxinas adecuadas y agentes quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Ed. (Mack Publishing Co. 1995), y en el Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman y Gilman, 7ª Ed. (MacMillan Publishing Co. 1985). Otras toxinas y/o agentes quimioterapéuticos adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

Ejemplos adicionales de agentes anticáncer que se pueden usar en combinación con las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención incluyen sin limitación los siguientes: acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleuquina; alretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; diazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitruccina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilfofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-I a; interferón gamma-I b; ioprolatino; clorhidrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalano; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato

sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; omaplantino; oxisurán; paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; 5 clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparfomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptoazocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; 10 tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes anticáncer que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a: 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; 15 acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogénica antidorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; Oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácidoapurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina 20 desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilpermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de la viruela aviar; capecitabina; 25 carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; 30 factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxilfluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitfur; epirubicina episterida; análogos de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fofato de 35 etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilomfosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor receptor 40 del factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas del interferón; interferones; interleuquinas; iobengano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarín-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinán; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocítico; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogos de poliamina lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de 45 platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepriestona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hebra defectuoso; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento 50 de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; lípido monofosforil A + parece celular de miobacterium sk; mopidamol; inhibidor de gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente anticáncer de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular de mycobacteria; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; 55 nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante del nitrógeno; nitrulina; O6-bencilguanina; octeotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelitina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosán sódico; 60 pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perillilo; fenacinomicina; fenilacetato; fosfatasa sódica; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor activador de plasmínógenos; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; 65 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina;

conjugado de polioxi-etileno hemoglobina piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; roglitimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safangol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de la senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígenos de cadena sencilla; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidia; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metodida de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; antagonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante tiroidea; etil etiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre pluripotenciales; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirstofinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia genética eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

20 Combinación con terapia de radiación

En otra realización, las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención son para su administración en conjunto con un régimen de terapia de radiación para el tratamiento de cáncer. Los métodos incluyen regímenes que comprenden terapia de radiación con rayos externos, implantación intersticial de radioisótopos (1-125, paladio, iridio), radioisótopos tales como estroncio-89, terapia de radiación torácica, terapia de radiación P-32 intraperitoneal, y/o terapia de radiación total abdominal y pélvica. Cualquier isótopo radionucleido o terapéutico citotóxico adecuado se puede usar en el régimen de terapia de radiación. En determinadas realizaciones, el isótopo es un isótopo de emisión alfa tal como ^{225}Ac , ^{224}Ac , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{224}Ra , o ^{223}Ra . En otras realizaciones, el radionucleido citotóxico es un isótopo de emisión beta tal como ^{186}Re , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{131}I , ^{67}Cu , ^{177}Lu , ^{53}Sm , ^{166}Ho , o ^{64}Cu . En algunas realizaciones, el radionucleido citotóxico es un isótopo que emite electrones Auger y de baja energía tales como ^{125}I , ^{123}I o ^{77}Br . En otras realizaciones el isótopo es ^{198}Au , ^{32}P , y similares.

En determinadas realizaciones, la cantidad del radionucleido administrado al sujeto está entre aproximadamente 0,001 mCi/kg y aproximadamente 10 mCi/kg. En algunas realizaciones, la cantidad del radionucleido administrado al sujeto está entre aproximadamente 0,1 mCi/kg y aproximadamente 1,0 mCi/kg. En otras realizaciones, la cantidad del radionucleido administrado al sujeto está entre aproximadamente 0,005 mCi/kg y 0,1 mCi/kg.

35 Combinación con anticuerpos terapéuticos

En otra realización, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con uno o más agentes inmunoterapéuticos, tales como un anticuerpo o una vacuna. En algunas realizaciones, los anticuerpos tienen usos terapéuticos y/o profilácticos *in vivo* frente al cáncer. En algunas realizaciones, los anticuerpos se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas.

Los ejemplos no limitantes de anticuerpos terapéuticos y profilácticos que se pueden usar en combinación con una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención incluyen MDX-010 (Medarex, NJ) que es un anticuerpo anti-CTLA-4 humanizado usado actualmente en clínica para el tratamiento de cáncer de próstata; SYNAGIS® (MedImmune, MD) que es un anticuerpo monoclonal del virus sincitial antirespiratorio humanizado (RSV) para el tratamiento de infección por RSV; y HERCEPTIN® (Trastuzumab) (Genentech, CA) que es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado para el tratamiento de cáncer de mama metastásico. Otros ejemplos son F(ab')₂ de anti-CD18 humanizado (Genentech); CDP860 que es un F(ab')₂ de anti-CD18 humanizado (Celltech, UK); PRO542 que es un anticuerpo gp120an anti-HIV condensado con CD4 (Progenics/Genzyme Transgenics); Ostavir que es un anticuerpo del virus anti-Hepatitis B humanizado (Protein Design Lab/Novartis); PROTOVIR™ que es un anticuerpo IgG1 anti-CMV humanizado (Protein Design Lab/Novartis); MAK-195 (SEGARD) que es un F(ab')₂ anti-TNF-α de murino (Knoll Pharma/BASF); IC14 que es un anticuerpo anti-CD14 (ICOS Pharm); un anticuerpo IgG1 anti-VEGF humanizado (Genentech); OVAREX™ que es un anticuerpo 125 anti-CA de murino (Altarex); PANOREX™ que es un anticuerpo IgG2a del anticuerpo de superficie celular anti-17-IA de murino (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2 que es un anticuerpo IgG anti-idiotipo de murino (epítipo de GD3) (ImClone System); IMC-C225 que es un anticuerpo IgG anti-EGFR quimérico (ImClone System); VITAXIN™ que es un anticuerpo de integrina anti-αVβ3 humanizado (Applied Molecular Evolution/MedImmune); Campath 1H/LDP-03 que es un anticuerpo IgG1 anti-CD52 humanizado (Leukosite); Smart M195 que es un anticuerpo IgG anti-CD33 humanizado (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™ que es un IgG1 anti-CD20 quimérico (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™ que es un anticuerpo IgG anti-CD22 humanizado (Immnomedics); Smart ID10 que es un anticuerpo anti-HLA humanizado (Protein Design Lab); ONCOLYM™ (Lym-1) es un anticuerpo de REACTIVO DIAGNÓSTICO anti-HLA de murino radiomarcado (Techniclone); ABX-IL8 es un anticuerpo anti-IL8

humanizado (Abgenix); anti-CD1 la es un anticuerpo IgG1 humanizado (Genentech/Xoma); ICM3 es un anticuerpo anti-ICAM3 humanizado (ICOS Pharm); IDEC-114 es un anticuerpo anti-CD80 primatizado (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ es un anticuerpo anti-CD20 de murino radiomarcado (IDEC/Schering AG); IDEC-131 es un anticuerpo anti-CD40L humanizado (IDEC/Eisai); IDEC-151 es un anticuerpo anti-CD4 primatizado (IDEC); IDEC-152 es un anticuerpo anti-CD23 primatizado (IDEC/Seikagaku); SMART anti-CD3 es una IgG anti-CD3 humanizada (Protein Design Lab); 5G1.1 es un anticuerpo anti-factor 5 del complemento (C5) humanizado (Alexion Pharm); D2E7 es un anticuerpo anti-TNF- α humanizado (CAT/BASF); CDP870 es un fragmento de Fab anti-TNF- α humanizado (Celltech); IDEC-151 es un anticuerpo IgG1 anti-CD4 primatizado (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 es un anticuerpo IgG anti-CD4 humanizado (Medarex/Eisai/Genmab); CDP571 es un anticuerpo IgG4 anti-TNF- α humanizado (Celltech); LDP-02 es un anticuerpo anti- α 4 β 7 humanizado (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A es un anticuerpo IgG anti-CD4 humanizado (Ortho Biotech); ANTOVA™ es un anticuerpo IgG anti-CD40L humanizado (Biogen); ANTEGREN™ es un anticuerpo IgG anti-VLA-4 humanizado (Elan); MDX-33 es un anticuerpo antibody anti-CD64 (Fc γ R) humanizado (Medarex/Centeon); SCH55700 es un anticuerpo IgG4 anti-IL-5 humanizado (Celltech/Schering); SB-240563 y SB-240683 son anticuerpos anti-IL-5 e IL-4 humanizados, respectivamente, (SmithKline Beecham); rhuMab-E25 es un anticuerpo IgG1 anti-IgE humanizado (Genentech/Norartis/Tanox Biosystems); ABX-CBL es un anticuerpo IgM anti CD-147 de murino (Abgenix); BTI-322 es un anticuerpo IgG anti-CD2 (Medimmune/Bio Transplant); Orthoclone/OKT3 es un anticuerpo IgG2a anti-CD3 de murino (Ortho Biotech); SIMULECT™ es un anticuerpo IgG1 anti-CD25 quimérico (Novartis Pharm); LDP-01 es un anticuerpo IgG anti- β 2-integrina humanizado (LeukoSite); Anti-LFA-1 es un F(ab')₂ anti CD18 de murino (Pasteur-Merieux/Immunotech); CAT-152 es un anticuerpo anti-TGF- β 2 humano (Cambridge Ab Tech); y Corsevin M es un anticuerpo anti-Factor VII quimérico (Centocor). Los reactivos y no reactivos que se han enumerado anteriormente, así como cualquier otro reactivo inmunoreactivo, se puede administrar de acuerdo con cualquier régimen conocido por los expertos en la técnica, incluyendo los regímenes recomendados por los proveedores de los reactivos inmunoreactivos.

Combinación con otros agentes terapéuticos

Además de agentes anticáncer y anticuerpos terapéuticos, las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos tales como agentes antiangiogénicos (por ejemplo, en métodos para el tratamiento de tumores sólidos y para el tratamiento y prevención de metástasis) y agentes antihormonales (particularmente en métodos para el tratamiento de cánceres dependientes de hormonas tales como cáncer de mama y cáncer de próstata).

En una realización, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con uno o más agentes antiangiogénicos. Dichos agentes incluyen, sin limitación, angioestatina, talidomida, kringle 5, endostatina, antitrombina Serpin (Inhibidor de la Serina Proteasa), fragmentos proteolíticos N-terminal de 29 kDa y un C-terminal de 40 kDa de fibronectina, fragmento proteolítico de 16 kDa de prolactina, fragmento proteolítico de 7,8 kDa del factor-4 de plaquetas, un péptido de 13 aminoácidos que corresponde a un fragmento de factor-4 de plaquetas (Maione y col., 1990, Cancer Res. 51: 2077-2083), un péptido de 14 aminoácidos que corresponde a un fragmento de colágeno I (Tolma y col., 1993, J. Cell Biol. 122: 497-511), un péptido de 19 aminoácidos que corresponde a un fragmento de Trombospondina I (Tolsma y col., 1993, J. Cell Biol. 122: 497-511), un péptido de 20 aminoácidos que corresponde a un fragmento de SPARC (Sage y col., 1995, J. Cell. Biochem. 57: 1329-1334), o cualquier fragmento, miembros de la familia, o variantes de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se han descrito otros péptidos que inhiben la angiogénesis y que corresponden a fragmentos de laminina, fibronectina, procolágeno, y EGF (véase, por ejemplo, Cao, 1998, Prog Mol Subcell Biol. 20: 161-176). Se ha demostrado que anticuerpos monoclonales y pentapéptidos cíclicos, que bloquean determinadas integrinas que se unen a las proteínas RGD (es decir, poseen el motivo peptídico Arg-Gly-Asp), tienen actividades antivascularización (Brooks y col., 1994, Science 264: 569-571; Hammes y col., 1996, Nature Medicine 2: 529-533). Además, la inhibición del receptor del activador de plasminógeno de uroquinasa mediante antagonistas de receptores inhibe la angiogénesis, crecimiento tumoral y metástasis (Min y col., 1996, Cancer Res. 56: 2428-33; Crowley y col., 1993, Proc Natl Acad Sci. 90: 5021-25).

En otra realización, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su uso en asociación con una modalidad de tratamiento hormonal. Dichas modalidades de tratamiento incluyen la administración de antagonistas hormonales (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, tamoxifeno, raloxifeno, acetato de leuprolida (LUPRON), antagonistas de LH-RH), inhibidores de biosíntesis y procesamiento de hormonas, y esteroides (por ejemplo, dexametasona, retinoides, deltoides, betametasona, Cortisol, cortisona, prednisona, dihidrotestosterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógeno, testosterona, progestinas), derivados de vitamina A (por ejemplo, ácido holo-transretinoico (ATRA)); análogos de vitamina D3; antigestágenos (por ejemplo, mifepristona, onapristona), y antiandrógenos (por ejemplo, acetato de ciproterona).

En otra realización, una formulación de agonistas de TLR de abenzo[b]azepina de la invención es para su uso en asociación con una modalidad de tratamiento que usa compuestos polinucleótidos, tales como polinucleótidos antisentido, ribozimas, moléculas de interferencia de ARN, polinucleótidos de triple hélice y similares.

Combinación con agentes inmunoreguladores

En determinadas realizaciones, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con un agente inmunoregulador. En algunas realizaciones, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula con el agente inmunoregulador. Un "agente inmunoregulador" es una sustancia que suprime, enmascara, o potencia el sistema inmune del sujeto al que se administra. Agentes a modo de ejemplo son los que suprimen la producción de citoquinas, reducen o suprimen la expresión de autoantígenos, o enmascaran a los antígenos de MHC. Ejemplos de dichos agentes incluyen pirimidinas 2-amino-6-aryl-5-sustituidas (véase, Pat. de EE.UU. N° 4.665.077), azatioprina (o ciclofosfamida, si existe una reacción adversa a la azatioprina); bromocriptina; glutaraldehído (que enmascara a los antígenos de MHC, como se describe en la Pat. de EE.UU. N° 4.120.649); anticuerpos antiidiotípicos para antígenos de MHC y fragmentos de MHC; ciclosporina A; esteroides tales como glucocorticosteroides, *por ejemplo*, prednisona, metilprednisolona, y dexametasona; citoquina o antagonistas de receptores de citoquinas que incluyen anticuerpos anti-interferón- γ , - β , o - α ; anticuerpos anti-factor- α de necrosis tumoral; anticuerpos anti-factor- β de necrosis tumoral; anticuerpos anti-interleuquina-2 y anticuerpos de receptores de anti-IL-2; anticuerpos anti-L3T4; globulina heteróloga antilinfocitos; anticuerpos pan-T, preferiblemente anticuerpos anti-CD3 o anti-CD4/CD4a; péptidos solubles que contienen un dominio de unión a LFA-3; estreptoquinasa; TGF-P; estreptodornasa; FK506; RS-61443; desoxispergualina; y rapamicina. Ejemplos de citoquinas incluyen, pero no se limitan al linfoquinas, monoquinas, y hormonas polipeptídicas tradicionales. Entre las citoquinas están incluidas hormonas de crecimiento tales como hormona de crecimiento humano, hormona de crecimiento humano N-metionilo, y hormona de crecimiento bovino; hormona paratiroidea; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorelaxina; hormonas de glicoproteínas, tales como hormona estimulante del folículo (FSH), hormona estimulante del tiroides (TSH), y hormona luteinizante (LH); factor de crecimiento hepático; factor de crecimiento de fibroblastos; prolactina; lactógeno placentario; factor α de necrosis tumoral; sustancia inhibidora mulleriana; péptido asociado a gonadotropina de ratón; inhibina; activina; factor de crecimiento endotelial vascular; integrina; trombopoyetina (TPO); factores de crecimiento nervioso, tales como NGF- α ; factor de crecimiento plaquetario; factores de crecimiento transformante (TGF), tales como TGF- α y TGF- β , factor de crecimiento I y II de tipo insulina; eritropoyetina (EPO); factores osteoinductivos; interferones; factores estimulantes de colonias (CSF) tales como macrófago-CSF (M-CSF); granulocito-macrófago-CgP (GM-CSF); y granulocito-CSF (G-CSF); interleuquinas (IL) tales como IL-1, IL-1a, IL-2, 1L-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15; un factor de necrosis tumoral, tal como TNF- α o TNF- β ; y otros factores de polipéptidos que incluyen LIF y ligando kit (LK). Como se usa en la presente memoria, el término citoquina incluye proteínas de fuentes naturales o de cultivos de células recombinantes y equivalentes biológicamente activos de las citoquinas de secuencia nativa.

En determinadas realizaciones, las formulaciones son para administración al sujeto con uno o más agentes inmunomoduladores, preferiblemente una citoquina. Las citoquinas preferidas se seleccionan del grupo que consiste en interleuquina-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-12, IL-15, IL-18, G-CSF, GM-CSF, trombopoyetina, e interferón γ .

Combinación con compuestos que potencian la función de monocitos o de macrófagos

En determinadas realizaciones, un compuesto que potencia la función de monocitos o de macrófagos (*por ejemplo*, al menos aproximadamente un 25%, un 50%, un 75%, un 85%, un 90%, un 9% o superior) se puede usar en conjunto con las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención. Dichos compuestos se conocen en la técnica e incluyen, sin limitación, citoquinas tales como interleuquinas (*por ejemplo*, IL-12), e interferones (*por ejemplo*, interferón alfa o gamma).

En determinadas realizaciones, el compuesto que potencia la función de monocitos o de macrófagos se formula con el agonista de TLR de benzo[b]azepina y de este modo se administra simultáneamente con el agonista de TLR de benzo[b]azepina.

En otras realizaciones, el compuesto que potencia la función de monocitos o de macrófagos es para su administración de forma separada del agonista de TLR de benzo[b]azepina y se puede administrar simultáneamente (dentro de un período de horas entre sí), durante el mismo transcurso de la terapia, o secuencialmente con el agonista de TLR de benzo[b]azepina. En dichas realizaciones, el compuesto que potencia la función de monocitos o de macrófagos es preferiblemente para su administración a un sujeto humano. En una realización, el sujeto humano tiene un recuento en sangre de leucocitos, monocitos, neutrófilos, linfocitos, y/o basófilos que está dentro del intervalo normal para seres humanos. El intervalo normal para leucocitos en sangre humana (total) es aproximadamente 3,5-10,5 ($10^9/l$). El intervalo normal para neutrófilos en sangre humana es aproximadamente 1,7-7,0 ($10^9/l$), para monocitos es aproximadamente 0,3-0,9 ($10^9/l$), para linfocitos es aproximadamente 0,9-2,9 ($10^9/l$), para basófilos es aproximadamente 0-0,3 ($10^9/l$), y para eosinófilos es aproximadamente 0,05-0,5 ($10^9/l$). En otras realizaciones, el sujeto humano tiene un recuento de leucocitos en sangre que es inferior al intervalo normal para seres humanos, por ejemplo al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, o 0,8 ($10^9/l$) de leucocitos.

Cánceres Diana

En determinadas realizaciones, el tipo de cáncer que se trata con las formulaciones de la presente invención es cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, o linfoma. Otros tipos de cánceres que se pueden tratar con los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sarcomas y carcinomas humanos, *por ejemplo*, fibrosarcoma, mixosarcoma,

liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular carcinoma, broncogénico, hepatoma, carcinoma de las vías biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma; leucemias, *por ejemplo*, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad de no Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedades de cadena pesada.

Enfermedades y Agentes Infecciosos

Las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención son para su uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad infecciosa en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. En determinadas realizaciones, el método es un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa causada por un virus, bacterias, hongos, protozoos, helmintos, o parásitos, incluyendo cepas particulares de los mismos.

En determinadas realizaciones, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se usa en un método para tratar una enfermedad vírica causada por virus de herpes (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-8), virus de gripe (Flu A, B), virus de hepatitis (HepA, HepB, HepC, HepE), virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1, VIH-2), virus sincitiales respiratorios, virus de sarampión, rinovirus, adenovirus, virus de SARS, virus de papiloma, ortopoxvirus, o virus del Nilo occidental. En una realización preferida, las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención son para su uso en un método para el tratamiento de hepatitis, preferiblemente hepatitis C (también conocido como VHC).

En determinadas realizaciones, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se administra en combinación con un agente antiviral. Agentes antivirales que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de proteasas, e inhibidores de fusión. En una realización, el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en amantadina, fosfato de oseltamivir, rimantadina, y zanamivir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido seleccionado del grupo que consiste en delavirdina, efavirenz, y nevirapina. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido seleccionado del grupo que consiste en abacavir, didanosina, emtricitabina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir DF, zalcitabina, y zidovudina. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de proteasas seleccionado del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de fusión tal como enfuvirtida.

Además, ejemplos no limitantes de agentes antivirales para su uso en los métodos de la invención incluyen los siguientes: rifampicina, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (por ejemplo, AZT, ddI, ddC, 3TC, d4T), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, delavirdina, efavirenz, nevirapina), inhibidores de proteasas (por ejemplo, aprenavir, indinavir, ritonavir, y saquinavir), idoxuridina, cidofovir, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, amantadina, y palivizumab. Otros ejemplos de agentes antivirales incluyen, pero no se limitan a, acemanano; aciclovir; aciclovir sódico; adefovir; alovedina; alvircept sudotox; clorhidrato de de amantadina (SYMMETREL™); arantina; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; cidofovir; cipamfilina; clorhidrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxarilo; edoxudina; enviroxina; enviroxima; famciclovir; clorhidrato de famotina; fiacitabina; fialuridina; fosarilato; foscamet sódico; fosfonet sódico; ganciclovir; ganciclovir sódico; idoxuridina; ketoxal; lamivudina; lobucavir; clorhidrato de memotina; metisazona; nevirapina; fosfato de oseltamivir (TAMIFLU™); penciclovir; pirodavid; ribavirina; clorhidrato de rimantadina (FLUMADINE™); mesilato de saquinavir; clorhidrato de somantadina; sorivudina; estatolón; estavudina; clorhidrato de tilorona; trifluridina; clorhidrato de valaciclovir; vidarabina; fosfato de vidarabina; fosfato de vidarabina sódica; viroxima; zalcitabina; zanamivir (RELENZA™); zidovudina; y zinviroxima.

Otros ejemplos de virus incluidos en las formulaciones para uso de la invención incluyen, sin limitación, los siguientes virus: Retroviridae (por ejemplo, virus de inmunodeficiencia humana, tales como VIH-1, también mencionado como HTLV-III, LAV o HTLV-III/LAV, o VIH-III; y otros aislados, tales como VIH-LP; Picornaviridae (por ejemplo, virus de polio, virus de hepatitis A; enterovirus, virus Coxsackie humanos, rinovirus, ecovirus); Calciviridae (por ejemplo, cepas que causan gastroenteritis); Togaviridae (por ejemplo, virus de encefalitis equina, virus de rubéola); Flaviridae (por ejemplo, virus de dengue, virus de la encefalitis, virus de fiebre amarilla); Coronaviridae (por ejemplo, coronavirus); Rhabdoviridae (por ejemplo, virus de estomatitis vesicular, virus de la rabia); Filoviridae (por ejemplo, virus de tipo ébola); Paramixoviridae (por ejemplo, virus de parainfluenza, virus de las paperas, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio); Orthomyxoviridae (por ejemplo, virus de la gripe); Bungaviridae (por ejemplo, virus Hantaan, virus bunga, flebovirus y virus Nairo); Arenaviridae (virus de fiebre hemorrágica); Reoviridae (por ejemplo, reovirus, orbivirus y rotavirus); Bornaviridae; Hepadnaviridae (virus de Hepatitis B); Parvoviridae

(parvovirus); Papovaviridae (virus de papiloma, virus de polioma); Adenoviridae (la mayoría de los adenovirus); Herpesviridae (virus del herpes simplex (HSV) 1 y 2), virus de varicela zóster, citomegalovirus (CMV), virus del herpes; Poxviridae (virus variólico, virus vaccinia, virus de la viruela); e Iridoviridae (por ejemplo, virus de la peste porcina africana); y virus sin clasificar (por ejemplo, los agentes etiológicos de Encefalopatías espongiiformes, el agente de la hepatitis delta, que se pensaba que era un satélite defectuoso del virus de la hepatitis B), los agentes de la hepatitis no A, no B (clase 1, transmitido por vía interna; clase 2, transmitido por vía parenteral, es decir, Hepatitis C); virus Norwalk y relacionados, y astrovirus.

En otras realizaciones, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su uso en un método para tratar una enfermedad causada por una bacteria. Los ejemplos no limitantes de bacteria incluidos en los métodos de la invención incluyen Micobacterias, Estreptococos, Estafilococos, Pseudomonas, Salmonella, Neisseria, y Listeria. Otros ejemplos de bacterias contempladas incluyen, pero no se limitan a, Bacterias gram positivas (por ejemplo, especies de Listeria, Bacilos tal como *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix*), Bacterias gram negativas (por ejemplo, las especies Bartonella, Brucella, Campylobacter, Enterobacter, Escherichia, Francisella, Hemophilus, Klebsiella, Morganella, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Salmonella, Serratia, Shigella, Vibrio, y Yersinia), bacterias espiroquetas (por ejemplo, especies de Borrelia que incluyen *Borrelia burgdorferi* que causa la enfermedad de Lyme), bacterias anaerobias (por ejemplo, las especies Actinomyces y Clostridium), Bacterias de cocos gram positivos y negativos, especies de Enterococos, especies de Estreptococos, especies de Pneumococos, especies de Estafilococos, especies de Neisseria. Ejemplos adicionales no limitantes de bacterias infecciosas específicas incluyen *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacteria avium*, *M. intracellulare*, *M. kansaii*, *M. gordonae*, *M. africanum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Clostridium perfringers*, *Clostridium tetani*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasturella multocida*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Leptospira*, *Rickettsia*, y *Actinomyces israelii*.

En determinadas realizaciones, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención es para su administración en combinación con un agente antibacteriano. Ejemplos no limitantes de agentes antibacterianos incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, proteínas de fusión, anticuerpos, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas orgánicas, moléculas inorgánicas, y moléculas pequeñas que inhiben y/o reducen una infección bacteriana, inhiben y/o reducen la replicación de bacterias, o inhiben y/o reduce la propagación de bacterias a otras células o sujetos. Ejemplos específicos de agentes antibacterianos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos tales como penicilina, cefalosporina, imipenem, axtreonam, vancomicina, cicloserina, bacitracina, cloramfenicol, eritromicina, clindamicina, tetraciclina, estreptomina, tobramicina, gentamicina, amikacina, kanamicina, neomicina, espectinomicina, trimetoprim, norfloxacina, rifampina, polimixina, anfotericina B, nistatina, ketocanazol, isoniazida, metronidazol, y pentamidina.

En determinadas realizaciones, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención es para su administración en combinación con un agente antifúngico. Ejemplos específicos de agentes antifúngicos incluyen, pero no se limitan a, fármacos de azol (por ejemplo, miconazol, ketoconazol (NIZORAL®), acetato de caspofungina (CANCIDAS®), imidazol, triazoles (por ejemplo, fluconazol (DIFLUCAN®)), e itraconazol (SPORANOX®)), polieno (por ejemplo, nistatina, anfotericina B (FUNGIZONE®), complejo lipídico de anfotericina B ("ABLC") (ABELCET®), dispersión coloidal de anfotericina B ("ABCD") (AMPHOTEC®), anfotericina B liposomal (AMBISONE®)), yoduro potásico (KI), pirimidina (por ejemplo, flucitosina (ANCOBON®)), y voriconazol (VFEND®).

5.3 Administración y Dosificación

Los agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se formulan preferiblemente para inyección, lo más preferiblemente para inyección subcutánea. En determinadas realizaciones, los agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención se formulan para su administración mediante una vía intradérmica, transdérmica, subcutánea, o intramuscular. En una realización, los agonistas de TLR de benzo[b]azepina se formulan para su administración intravenosa. Sin embargo, los agonistas de TLR de benzo[b]azepina se pueden formular para cualquier vía de administración adecuada, que incluye, a modo de ejemplo, administración nasal (por ejemplo, a través de un aerosol), bucal (por ejemplo, sublingual), tópica (es decir, superficies tanto de piel como de mucosa, incluyendo superficies de las vías respiratorias), intratecal, intraarticular, intraplural, intracerebral, intraarterial, intraperitoneal, oral, intralinfática, intranasal, rectal o vaginal, mediante perfusión a través de un catéter regional, o por inyección intralesional directa.

Las formulaciones de la presente invención contienen una cantidad de un agonista de TLR de benzo[b]azepina que es eficaz para el uso pretendido. Las dosificaciones en particular también se seleccionan en base a un número de otros factores que influyen la edad, sexo, especies y estado del paciente. Las cantidades eficaces también se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o a partir de modelos animales.

En determinadas realizaciones, la dosis de agonista de TLR de benzo[b]azepina se mide en unidades de mg/kg en peso corporal. En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg/kg en peso corporal magro (es decir, peso corporal menos contenido de grasa corporal). En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg/m² por

área de superficie corporal. En otras realizaciones, la dosis se mide en unidades de mg por dosis administrada a un paciente. Se puede usar cualquier medida de dosis en conjunto con las composiciones y métodos de la invención y las unidades de dosificación se pueden convertir por medios convencionales en la técnica.

5 Ejemplos de regímenes de dosificación que se pueden usar en los métodos de la invención incluyen, pero no se limitan a, diariamente, tres veces a la semana (intermitente), semanalmente, o cada 14 días. En determinadas realizaciones, los regímenes de dosificación incluyen, pero no se limitan a, dosificación mensual o dosificación cada 6-8 semanas. En una realización preferida, una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención se administra a través de inyección subcutánea semanal o cada dos semanas en combinación con una modalidad de tratamiento adecuado para el tratamiento de cáncer o enfermedad infecciosa en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. Las modalidades de tratamiento adecuadas se describen en la Sección 5.3 y sus subsecciones.

15 Dosis a modo de ejemplo de un agonista de TLR de benzo[b]azepina incluyen cantidades en miligramos por kilogramo del sujeto. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal. En una realización específica, la dosificación es aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

20 En determinadas realizaciones de las formulaciones para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedad infecciosa, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se administra al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal del sujeto. En realizaciones en particular, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se administra a una dosis de aproximadamente 0,05 mg/kg, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En determinadas realizaciones adicionales, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se administra al sujeto una vez a la semana o cada dos semanas. En realizaciones específicas, una dosis diaria es de al menos 0,05 mg, 0,50 mg, 1,0 mg, 5,0 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, o al menos 50 mg.

25 Las dosificaciones recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, o intravenosa están en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Las dosis adecuadas para administración tópica están en el intervalo de aproximadamente 0,001 miligramos a aproximadamente 50 miligramos, dependiendo del área de administración. Los expertos en la técnica observarán que las dosificaciones generalmente son más elevadas y/o la frecuencia de administración mayor para el tratamiento inicial en comparación con los regímenes de mantenimiento.

Regímenes a modo de ejemplo para el tratamiento de cáncer

35 En realizaciones en particular, las formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención son para su uso en combinación con un régimen de tratamiento existente para el tratamiento de cáncer en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. De acuerdo con esta realización, la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se puede administrar antes de, posteriormente, o simultáneamente con un agente o agentes anticáncer adecuados para el tratamiento de cáncer. Preferiblemente, la administración de la formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se coordina con la dosificación y tiempos del agente o agentes anticáncer dependiendo del tipo de cáncer, la historia y la afección del sujeto, y el agente o agentes anticáncer en particular de su elección.

40 En una realización, el régimen comprende 5-fluorouracilo, cisplatino, docetaxel, doxorubicina, HERCEPTIN®, gemcitabina, IL-2, paclitaxel, y/o VP-16 (etopósido) para el tratamiento de cáncer de mama. En otra realización, el régimen comprende paclitaxel, docetaxel, mitoxantrona, y/o un antagonista de receptores de andrógenos (*por ejemplo*, flutamida) para el tratamiento de cáncer de próstata. En otra realización, el régimen comprende fludarabina, arabinósido de citosina, gemtuzumab (MYLOTARG), daunorubicina, metotrexato, vincristina, 6-mercaptopurina, idarubicina, mitoxantrona, etopósido, asparaginasa, prednisona y/o ciclofosfamida para el tratamiento de leucemia. En una realización, el régimen comprende dexametasona para el tratamiento de mieloma. En una realización, el régimen comprende dacarbazina para el tratamiento de melanoma. En una realización, el régimen comprende irinotecán para el tratamiento de cáncer colorrectal. En una realización, el régimen comprende paclitaxel, docetaxel, etopósido y/o cisplatino para el tratamiento de cáncer de pulmón. En una realización, el régimen comprende ciclofosfamida, CHOP, etopósido, bleomicina, mitoxantrona y/o cisplatino para el tratamiento de linfoma no Hodgkin. En una realización, el régimen comprende cisplatino para el tratamiento de cáncer gástrico. En una realización, el régimen comprende gemcitabina para el tratamiento de cáncer pancreático.

55 La duración del tratamiento con el agente anticáncer puede variar de acuerdo con el agente terapéutico usado en particular. En determinadas realizaciones, la administración es discontinua, es decir, las dosis diarias se dividen en varias administraciones parciales. De acuerdo con determinadas realizaciones, el método de tratamiento comprende al menos un ciclo, preferiblemente más de un ciclo, durante el que se administra un solo agente terapéutico o secuencia de agentes terapéuticos. Un periodo de tiempo apropiado para un ciclo lo puede determinar un experto en la técnica de acuerdo con métodos de rutina, así como el número total de ciclos, y el intervalo entre los ciclos.

En una realización específica, el régimen comprende gemcitabina a una dosis que varía de 100 a 1000 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende dacarbazina a una dosis que varía de 200 a 4000 mg/m²/ciclo. En una realización preferida, la dosis de dacarbazina varía de 700 a 1000 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende fludarabina a una dosis que varía de 25 a 50 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende arabinósido de citosina (Ara-C) a una dosis que varía de 200 a 2000 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende docetaxel a una dosis que varía de 1,5 a 7,5 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende paclitaxel a una dosis que varía de 5 a 15 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende cisplatino a una dosis que varía de 5 a 20 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende 5-fluorouracilo a una dosis que varía de 5 a 20 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende doxorubicina a una dosis que varía de 2 a 8 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende epipodofilotoxina a una dosis que varía de 40 a 160 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende ciclofosfamida a una dosis que varía de 50 a 200 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende irinotecán a una dosis que varía de 50 a 75, de 75 a 100, de 100 a 125, o de 125 a 150 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende vinblastina a una dosis que varía de 3,7 a 5,4, de 5,5 a 7,4, de 7,5 a 11, o de 11 a 18,5 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende vincristina a una dosis que varía de 0,7 a 1,4, o de 1,5 a 2 mg/m²/ciclo. En otra realización más, el régimen comprende metotrexato a una dosis que varía de 3,3 a 5, de 5 a 10, de 10 a 100, o de 100 a 1000 mg/m²/ciclo.

En una realización, el régimen incluye el uso de una dosis baja de un agente quimioterapéutico. De acuerdo con esta realización, el tratamiento inicial de un sujeto con una formulación de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención aumenta la sensibilidad de un tumor a una estimulación posterior con un agente anticáncer. Por lo tanto, el agente anticáncer se puede administrar al sujeto una dosis que está próxima o por debajo del intervalo más bajo de las dosificaciones aceptables para que ese agente se administre solo. En una realización, el régimen comprende la administración posterior de docetaxel de 6 a 60 mg/m²/día o inferior. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de paclitaxel de 10 a 135 mg/m²/día o inferior. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de fludarabina de 2,5 a 25 mg/m²/día o inferior. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de arabinósido de citosina (Ara-C) de 0,5 a 1,5 g/m²/día o inferior. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de gemcitabina de 10 a 100 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de cisplatino, *por ejemplo*, PLATINOL o PLATINOL-AQ (Bristol Myers), a una dosis que varía de 5 a 10, de 10 a 20, de 20 a 40, o de 40 a 75 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de cisplatino que varía de 7,5 a 75 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de carboplatino, *por ejemplo*, PARAPLATIN (Bristol Myers), a una dosis que varía de 2 a 4, de 4 a 8, de 8 a 16, de 16 a 35, o de 35 a 75 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de docetaxel, *por ejemplo*, TAXOTERE (Rhone Poulenc Rorer) a una dosis que varía de 6 a 10, de 10 a 30, o de 30 a 60 mg/m²/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de paclitaxel, *por ejemplo*, TAXOL (Bristol Myers Squibb), a una dosis que varía de 10 a 20, de 20 a 40, de 40 a 70, o de 70 a 135 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de 5-fluorouracilo a una dosis que varía de 0,5 a 5 mg/kg/ciclo. En otra realización, el régimen comprende la administración posterior de doxorubicina, *por ejemplo*, ADRIAMYCIN (Farmacia & Upjohn), DOXIL (Alza), RUBEX (Bristol Myers Squibb), a una dosis que varía de 2 a 4, de 4 a 8, de 8 a 15, de 15 a 30, o de 30 a 60 mg/kg/ciclo.

Los programas de administración que se han descrito anteriormente se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no se deberían considerar como limitantes.

Kits

La presente invención proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más envases rellenos con una formulación líquida o liofilizada de agonistas de TLR de benzo[b]azepina de la invención. En una realización, la formulación es una formulación acuosa del agonista de TLR de benzo[b]azepina (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida que contiene una sulfobutil éter β-ciclodextrina. En una realización, la formulación está liofilizada. En realizaciones preferidas, la formulación líquida o liofilizada es estéril. En una realización, el kit comprende una formulación líquida o liofilizada de la invención, en uno o más envases, y uno u otros agentes profilácticos o terapéuticos más útiles para el tratamiento de cáncer o una enfermedad infecciosa. El uno u otros agentes profilácticos o terapéuticos más pueden estar en el mismo envase que el agonista de TLR de benzo[b]azepina o en uno u otros envases más. Preferiblemente, el agonista de TLR de benzo[b]azepina se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, y la formulación es adecuada para inyección, preferiblemente inyección subcutánea. Preferiblemente, el kit contiene el agonista de TLR de benzo[b]azepina en forma de dosificación individual. Más preferiblemente, la forma de dosificación individual es una forma adecuada para proporcionar una dosis individual de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg o de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg de peso corporal del sujeto a tratar.

En determinadas realizaciones, el kit comprende adicionalmente instrucciones para uso en el tratamiento de cáncer o enfermedad infecciosa (*por ejemplo*, usando las formulaciones líquidas de la invención solas o en combinación con otro agente profiláctico o terapéutico), así como información de efectos secundarios y dosificación para una o más vías de administración. Asociada opcionalmente con dicho envase o envases una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya

notificación refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

Todas las publicaciones y documentos de patentes mencionados en la presente memoria se incorporan en la presente memoria por referencia como si se indicara específicamente individualmente que cada publicación o documento mencionado se incorpora en la presente memoria por referencia. No se pretende que la mención de publicaciones y documentos de patente se interprete como una admisión de que cualquiera es técnica anterior relevante, ni que constituya admisión alguna a los contenidos o fecha de los mismos.

La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitantes del alcance de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto los materiales como en los métodos, sin apartarse de los fines e interés de la invención.

5.5 Ejemplos

Los siguientes son ejemplos específicos de formulaciones estables acuosas y liofilizadas de un agonista de TLR de benzo[b]azepina de la presente invención. El agonista específico de TLR de benzo[b]azepina usado en estos ejemplos es (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida. Como se describe en la presente memoria, un agonista de TLR de benzo[b]azepina se puede formular a concentraciones de hasta 40-50 mg/ml usando una β -ciclodextrina, preferiblemente sulfobutil éter β -ciclodextrina. Específicamente, los ejemplos describen formulaciones del agonista de TLR de benzo[b]azepina usando un 15% o un 25% en p/v de sulfobutil éter β -ciclodextrina. Estas formulaciones son estables a temperatura ambiente y a temperaturas normales de refrigeración. La formulación acuosa también es adecuada para su administración por inyección subcutánea. La formulación acuosa también puede estar liofilizada. Un procedimiento de liofilización a modo de ejemplo se describe a continuación. La formulación de sulfobutil éter β -ciclodextrina al 15% se prefiere para su administración mediante inyección subcutánea después de la reconstitución del producto liofilizado.

5.5.1 Formulación Acuosa

Una solución de 40 mg/ml de un agonista de TLR de benzo[b]azepina se prepara como se describe a continuación. En resumen, la cantidad necesaria del agonista se disuelve en citrato 10 mM, pH 2,8-3,2, que contiene un 25% o un 15% en p/v de sulfobutil éter β -ciclodextrina y se agita durante 30 minutos. Después de la solubilización, el pH de la solución se ajusta a 6,5, la solución se agita durante un periodo adicional de 15 minutos y se filtra a través de un filtro de poliétersulfona de 0,2 micrómetros. Esta formulación es adecuada para inyección subcutánea.

Tabla 1: Estabilidad de la formulación acuosa

Tiempo (días)	Concentración de Agonista de TLR (mg/ml)			
	Diana: 40 mg/ml		Diana: 50 mg/ml	
	TA	2-8 °C	TA	2-8 °C
0	38,2		43,8	
2	40,5	41,4	48,4	49,2
6	37,7	40,8	46,9	47,5
7	38,2	40,8	46,2	45,6
9	37,5	40,6	46,3	47,4

Las formulaciones se prepararon mediante una manipulación del pH durante el proceso y se filtró como se describe a continuación. Las soluciones filtradas almacenaron a temperatura ambiente (TA, aproximadamente 23 °C. Las muestras almacenadas se retiraron del almacenamiento en los puntos temporales indicados del agonista de TLR de benzo[b]azepina por HPLC.

30 Procedimiento Detallado para la Formulación Acuosa de Agonista de TLR de benzo[b]azepina

Pesar una cantidad de sulfobutil éter β -ciclodextrina necesaria para una solución al 25% en p/v en el volumen final de la formulación.

Pesar una cantidad de ácido cítrico necesario para una solución al 0,19% en p/v en el volumen final de la

formulación.

Pesar una cantidad de of VTX-378 necesario para una solución de 40 mg/ml en el volumen final de la formulación.

5 Transferir un volumen de agua filtrada estéril (0,2 µm) igual a un 75% del volumen del lote en el envase para la fabricación del lote. Añadir el ácido cítrico y la sulfobutil éter β-ciclodextrina al envase para la fabricación del lote y agitar los componentes a velocidad media hasta que el ácido cítrico y la sulfobutil éter β-ciclodextrina se disuelvan completamente.

Añadir agonista de TLR de benzo[b]azepina a la solución anterior y agitar durante un periodo adicional de 15 min.

Ajustar el pH de la formulación a 2,8-3,0 usando ácido clorhídrico 6 N y agitar a velocidad media durante 30 min para asegurar la disolución del agonista de TLR de benzo[b]azepina en el medio.

10 Ajustar el pH de la formulación a 6,3-6,7 usando hidróxido sódico 6 N y agitar a velocidad media durante 15 min. Se observará turbidez en la formulación en este intervalo de pH.

Ajustar el volumen de la formulación al volumen final del lote usando agua y agitar a velocidad media durante 10 min. Asegurar que el pH está a 6,3-6,7.

15 Filtrar todo el lote en un envase (se aclaró previamente con hidróxido sódico 0,1 N, 0,2 µm de agua filtrada y etanol al 70% filtrado, en ese orden, y se secó a través de un filtro estéril de poliétersulfona de 0,2 µm en una mesa de trabajo limpia.

Si se desea, transferir alícuotas de la formulación filtrada en envases adecuados de vidrio (se aclaró con 0,1 N hidróxido sódico, 0,2 µm de agua filtrada y etanol al 70% filtrado, en ese orden, y se secó) usando pipetas desechables en una mesa de trabajo limpia.

20 Se recomienda que la formulación se almacene a 2-8 °C.

5.5.2 Formulación Liofilizada

La formulación de 40 mg/ml que se ha descrito anteriormente se liofiliza de acuerdo con el siguiente ciclo de liofilización:

Temperatura de Carga en Reposo = -50 °C

25 Congelación: Mantener a -50 °C durante 120 min; hacer vacío para cerrar la cámara herméticamente

Condensador y Vacío: C Temperatura del condensador (la temperatura del condensador a la que se habilitará el vacío) = -50 °C; Presión de inicio de calor (la presión para que el proceso continuará hasta secado principal) = 400 mTorr (53 Pa)

30 Secado Principal: Aumentar a 0 °C en 120 min a un vacío de 100 mTorr (13 Pa); Aumentar a 10 °C en 80 min a un vacío de 100 mTorr (13 Pa); Mantener a 10 °C durante 1920 min a un vacío de 100 mTorr (13 Pa)

35 Las formulaciones liofilizadas preparadas como se ha descrito anteriormente eran estables tanto a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) como a 2-8 °C durante al menos dos meses como se muestra en la tabla que sigue a continuación. Las muestras se retiraron del almacenamiento en el punto temporal indicado, se reconstituyeron en 0,8 ml de agua cada una, y se evaluó el pH, osmolalidad y concentración del agonista de TLR de benzo[b]azepina por HPLC.

Tabla 2: Estabilidad de la formulación liofilizada

Tiempo (semanas)	Temp de Almacenamiento (°C)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Conc. de agonista de TLR (mg/ml)
inicial	ND	6,39	733	39,9
2	TA	6,35	725	44,0
	2-8	6,37	736	39,5
4	TA	6,35	722	41,7
	2-8	6,34	722	40,1

ES 2 438 496 T3

Tiempo (semanas)	Temp de Almacenamiento (°C)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Conc. de agonista de TLR (mg/ml)
inicial	ND	6,39	733	39,9
8	TA	6,37	726	44,0
	2-8	6,37	730	44,0

Soluciones de 40 mg/ml de agonista de TLR de benzo[b]azepina preparadas en sulfobutil éter β-ciclodextrina al 15% en p/v (en citrato 10 mM, pH 6,5) se liofilizaron como se describe en la presente memoria. Las muestras liofilizadas se almacenaron a temperatura ambiente (aproximadamente 23 °C) y a 2-8 °C hasta 2 meses. Las muestras se retiraron del almacenamiento en el punto temporal indicado, se reconstituyeron en 0,8 ml de agua cada una, y se evaluó el pH, osmolalidad, y concentración del agonista de TLR de benzo[b]azepina por HPLC.

Procedimiento Detallado para la Formulación Liofilizada de Agonista de TLR de benzo[b]azepina

Pesar la cantidad diana de sulfobutil éter β-ciclodextrina necesaria para una solución al 15% en p/v en el volumen final de la formulación.

5 Pesar la cantidad diana de ácido cítrico necesaria para una solución al 0,19% en p/v en el volumen final de la formulación.

Pesar la cantidad diana de agonista de TLR de benzo[b]azepina necesaria para una solución de 40 mg/ml en el volumen final de la formulación.

10 Transferir un volumen de agua filtrada estéril (0,2 μm) igual a un 75% del volumen del lote en el envase para la preparación del lote. Añadir el ácido cítrico y la sulfobutil éter β-ciclodextrina al envase para la preparación del lote y agitar los componentes a velocidad media hasta que se disuelvan completamente el ácido cítrico y la sulfobutil éter β-ciclodextrina.

Añadir agonista de TLR de benzo[b]azepina a la solución anterior y agitar durante un periodo adicional de 30 min.

15 Ajustar el pH de la formulación a 2,8-3,0 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N gota a gota a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/min permitiendo que la solución se agite durante 1 min al final de cada adición de 0,5 ml. Durante la adición gota a gota, controlar el pH continuamente. Una vez en el pH deseado, continuar la agitación de la solución a velocidad media durante 30 min para asegurar la disolución del agonista de TLR de benzo[b]azepina en el medio.

20 Ajustar el pH de la formulación a 6,3-6,7 mediante la adición de ácido clorhídrico 6 N gota a gota a una velocidad de aproximadamente 0,5 ml/min permitiendo que la solución se agite durante 2 min al final de cada adición de 0,5 ml. Durante la adición gota a gota, controlar el pH continuamente. Asegurar que el pH diana se alcanza y no dejar que el pH de la solución alcance valores superiores a 6,7. Una vez en el pH deseado, continuar la agitación a velocidad media durante 15 min. Se observará turbidez en la formulación en este intervalo de pH.

25 El volumen de cada uno de ácido clorhídrico 6 N e hidróxido sódico 6 N por adición de incremento gradual (0,5 ml) mencionada anteriormente se basa en un tamaño de lote de 1 l. Estos volúmenes se deberían ajustar proporcionalmente al tamaño del lote final, por ejemplo, para un lote de 10 l, el volumen de cada adición de ácido/base será de 5 ml.

Ajustar el volumen de la formulación al volumen final del lote usando agua y agitar a velocidad media durante 10 min. Comprobar que el pH está en 6,3-6,7 y ajustar el pH para que éste dentro de este intervalo, si fuera necesario, usando hidróxido sódico 6 N o ácido clorhídrico 6 N.

30 Filtrar todo el lote en un envase (previamente se aclaró con hidróxido sódico 0,1 N, 0,2 μm de agua filtrada y etanol al 70% filtrado, en ese orden, y se secó) a través de un filtro estéril de poliétersulfona de 0,2 μm en una mesa de trabajo limpia.

35 Transferir alícuotas de 1,2 ml de la formulación filtrada en viales de suero de 3 ml (previamente se aclaró con 0,1 N hidróxido sódico, 0,2 μm de agua filtrada y etanol al 70% filtrado, en ese orden, y se secó) usando pipetas desechables estériles en una mesa de trabajo limpia.

Transferir los viales cargados al estante liofilizador con los tapones de butilo de color gris colocados libremente en la parte superior de los viales para permitir el gas fluya en y fuera de los viales a través de los espacios entre las

puntas de los tapones. Usar el ciclo de liofilización que se muestra en el Anexo 1. Usar nitrógeno de alta pureza para ajustar la presión de la cámara.

Después de finalización de la liofilización, liberar el vacío para secar el nitrógeno de alta pureza. Tapar los viales y cerrar herméticamente los viales con cierres herméticos de aluminio.

- 5 Se recomienda que la formulación se almacene a t 2-8 °C.

5.5.3 Estabilidad de la formulación de complejo de inclusión frente a la formulación de cosolvente

10 Soluciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina se prepararon como una formulación de complejo de inclusión o como una formulación de cosolvente y se evaluó la estabilidad a corto plazo tal como se mide mediante la concentración de agonista de TLR de benzo[b]azepina restante después de almacenamiento a la temperatura indicada durante el tiempo indicado.

Formulación de complejo de inclusión

15 Una solución de agonista de TLR de benzo[b]azepina de 5 mg/ml se preparó en CAPTISOL al 25% en p/v en citrato 10 mM (pH 6,5). En resumen, las cantidades necesarias de CAPTISOL y ácido cítrico se disolvieron en un volumen equivalente a ~75% del tamaño del lote. La cantidad diana de agonista de TLR de benzo[b]azepina se añadió a esta solución y se agitó durante 30 min. El pH de la muestra se ajustó a ~3,0 usando HCl 6 N y se agitó durante 30 min. El pH se ajustó a ~6,5 usando NaOH 6 N y se agitó durante un periodo adicional de 15 min. El volumen de la formulación se trató hasta un 100% del tamaño del lote usando agua. La formulación se filtró a continuación a través de un filtro de poliétersulfona de 0,2 µm y se cargó asépticamente en un envase estéril (235 µl por envase). Todas las etapas de la preparación de la formulación se realizaron a temperatura ambiente.

20 Formulación de cosolvente

25 Una solución de agonista de TLR de benzo[b]azepina de 5 mg/ml se preparó en un sistema de disolvente que contenía propilenglicol al 10%, polietilenglicol 400 al 10% (PEG 400) y citrato 10 mM en agua (pH 6,5). En resumen, la cantidad necesaria de ácido cítrico se disolvió en un volumen equivalente a ~50% del tamaño del lote. Las cantidades necesarias de propilenglicol y PEG 400 se añadieron y se agitó para mezclar. La cantidad diana de agonista de TLR de benzo[b]azepina se añadió a esta solución y se agitó durante 30 min. El pH de la muestra se ajustó a ~3,0 usando HCl 6 N y se agitó durante 30 min. El pH se ajustó a ~6,5 usando NaOH 6 N y se agitó durante un periodo adicional de 15 min. El volumen de la formulación se trató hasta un 100% del tamaño del lote usando agua. La formulación se filtró a continuación a través de un filtro de poliétersulfona de 0,2 µm y se cargó asépticamente en envases estériles (235 µl por envase). Todas las etapas de la preparación de la formulación se realizaron a temperatura ambiente.

Evaluación de la Estabilidad

35 Los envases cargados con la formulación de complejo de inclusión se almacenaron a temperatura ambiente (TA) o a 2-8 °C. Los envases cargados con la formulación de cosolvente se almacenaron a temperatura ambiente, a 2-8 °C, o a 40 °C. Las muestras se retiraron del almacenamiento en puntos temporales específicos y se evaluó la concentración de agonista de TLR de benzo[b]azepina por HPLC de acuerdo con métodos convencionales.

Resultados

40 La Tabla 3 proporciona sensación de ensayos del agonista de TLR de benzo[b]azepina en las muestras de estabilidad en puntos temporales específicos y como una función de la temperatura de almacenamiento. Como se muestra en la tabla, la formulación de complejo de inclusión no presentó ninguna pérdida significativa de agonista de TLR de benzo[b]azepina hasta 19 días de almacenamiento incluso a temperatura ambiente. En contraste, una pérdida significativa del agonista de TLR de benzo[b]azepina se observó la formulación de cosolvente después de 14 días de almacenamiento a temperatura ambiente (~29% de pérdida). La degradación del agonista de TLR de benzo[b]azepina en la formulación de cosolvente fue más pronunciada 40 °C. Se debería indicar que las muestras de la formulación de cosolvente almacenadas a 40 °C y a temperatura ambiente contenían material insoluble después de 7 días y de 14 días, respectivamente. En base a estos estudios de estabilidad, la formulación de complejo de inclusión preparada con CAPTISOL como resultado una mejor estabilidad en comparación con la formulación de cosolvente.

Tabla 3: Estabilidad de formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina formuladas como un complejo de inclusión en CAPTISOL o con un cosolvente (propilenglicol al 10%, polietilenglicol 400 al 10%)

		Concentración de VTX-378 (mg/ml)				
Punto temporal	Formulación de Complejo de Inclusión		Punto temporal	Formulación de Cosolvente		
	2-8 °C	TA		2-8 °C	TA	40 °C
Inicial	5,1	5,1	Inicial	4,9	4,9	4,9
7 días	5,0	5,0	7 días	4,9	4,6	3,2
17 días	5,2	5,0	14 días	4,7	3,5	2,0

Estabilidad de formulaciones de agonistas de TLR de benzo[b]azepina. Se evaluó la estabilidad de formulaciones de agonista de complejo de inclusión y cosolvente mediante la determinación de la concentración de agonista en puntos temporales específicos después de almacenamiento a 2-8 °C y a TA (ICA 40 °C para la formulación de cosolvente).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación sólida o líquida de un agonista del receptor de tipo Toll (TLR) que comprende una ciclodextrina, en donde dicho agonista es (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepina-4-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y la ciclodextrina es sulfobutil éter β -ciclodextrina.
- 5 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el pH de la formulación es ácido.
3. La formulación de la reivindicación 2, en donde el pH es aproximadamente 6,5.
4. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación es una formulación liofilizada.
5. La formulación una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la formulación comprende de aproximadamente un 1%-30% en peso/volumen de la β -ciclodextrina, preferiblemente de aproximadamente un 5%-15% en peso/volumen de la β -ciclodextrina.
- 10 6. La formulación de la reivindicación 5, en donde el agonista de TLR se formula a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, y más preferiblemente de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la formulación es estable a aproximadamente 20-25 °C durante al menos una semana y/o estable a aproximadamente 2-8 °C durante al menos dos semanas.
- 15 8. Una formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en un método para tratar un sujeto, preferiblemente un ser humano, de cáncer, opcionalmente cáncer seleccionado de carcinoma de colon, cáncer de ovarios, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular y linfoma, una enfermedad infecciosa, opcionalmente una enfermedad infecciosa causada por un virus, por ejemplo, un virus de hepatitis, o dermatitis atópica.
- 20 9. La formulación para uso de la reivindicación 8, en donde el método comprende la administración de la formulación al sujeto mediante inyección, preferiblemente mediante inyección subcutánea, intramuscular o transdérmica.
10. La formulación para uso de la reivindicación 8, en donde el método comprende la administración del agonista de TLR al sujeto a una dosis de aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg, preferiblemente aún a dosis de aproximadamente 0,04 a 5 mg/kg.
- 25 11. La formulación para uso de la reivindicación 8, en donde el método comprende la administración del agonista de TLR al sujeto a intervalos semanales o cada dos semanas.
12. La formulación para uso de la reivindicación 8, en donde el método comprende la administración de la formulación de agonista de TLR en combinación con una u otras modalidades más de tratamiento, cuyas modalidades de tratamiento se seleccionan preferiblemente de un agente quimioterapéutico, una citoquina, un anticuerpo, terapia hormonal y terapia de radiación.
- 30 13. La formulación para uso de la reivindicación 8, en donde la enfermedad infecciosa está causada por un virus de herpes, por ejemplo, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, o HHV-8; un virus de gripe, por ejemplo, Flu A o B; un virus de hepatitis, por ejemplo, HepA, HepB, HepC, o HepE; un virus de inmunodeficiencia humana, por ejemplo, VIH-1 o VIH-2; un virus sincitial respiratorio; un virus del sarampión; un rinovirus; un adenovirus; un virus de SARS; un virus del papiloma; un ortopoxvirus; o un virus del Nilo occidental.
- 35 14. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación es estable al aproximadamente 20-30 °C a concentraciones de hasta 40 mg/ml durante al menos 2 semanas.
- 40 15. La formulación de la reivindicación 4, en donde la formulación es esta brea aproximadamente 23 °C durante al menos 2 meses.