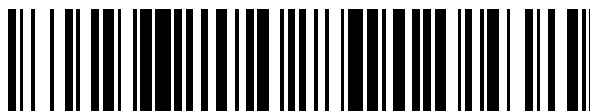


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 091**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2013** **PCT/US2013/052402**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014** **WO14018932**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2013** **E 13745549 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** **EP 2877159**

54 Título: **Composiciones de inhibidores de eflujo y métodos de tratamiento que las utilizan**

30 Prioridad:

27.07.2012 US 201261676689 P

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

23.02.2018

73 Titular/es:

IZUMI TECHNOLOGY, LLC. (100.0%)
23 Blueberry Lane, Suite 100
Lexington, MA 02420, US

72 Inventor/es:

VAN TELLINGEN, OLAF

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 656 091 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

Composiciones de inhibidores de eflujo y métodos de tratamiento que las utilizan

Campo de la invención

La presente invención hace referencia a composiciones de inhibidores de eflujo y a los métodos que utilizan estos agentes para el tratamiento de afecciones en las que la actividad de las proteínas transportadoras de eflujo (p. ej., proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y P-glucoproteína (P-GP)) inhibe la introducción eficaz de un agente terapéutico en un tejido deseado (p. ej., cerebro, médula espinal, nervios, líquido cefalorraquídeo, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, placenta, glándula mamaria, hígado, vías biliares, riñón, intestinos, pulmón, corteza suprarrenal, endometrio, células hematopoyéticas y/o células madre).

Antecedentes

La neurofibromatosis (NF) es un trastorno genético del sistema nervioso, que provoca la formación de tumores en los tejidos nerviosos, tales como cerebro, médula espinal y nervios periféricos. En particular, la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) se produce en 1 de cada 3000 niños y afecta aproximadamente a 100.000 personas en los Estados Unidos. La NF1 puede desembocar en ceguera, desfiguración, neoplasias malignas y trastornos de aprendizaje en más del 50% de los niños afectados. En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico probado para la NF1.

En otro ejemplo, la incidencia de la metástasis cerebral del cáncer de mama (BCBM) en los pacientes es de aproximadamente el 30%, y de 20.000-34.000 pacientes desarrollan BCBM cada año. El tratamiento de referencia para estos pacientes son los cuidados paliativos e incluye corticoides, antiepilépticos, analgésicos, radioterapia y cirugía. La esperanza de vida de estos pacientes es de solo doce meses. Todavía no se ha desarrollado un tratamiento eficaz contra la BCBM.

Un desafío significativo para el tratamiento de trastornos/afecciones neurológicas, tales como la NF1 y la BCBM, es la administración eficaz de agentes terapéuticos que atraviesan la barrera hematoencefálica y/o las barreras hematonerviosas hasta las lesiones deseadas en los sistemas nerviosos central y periférico. Desde el punto de vista fisiológico, la barrera hematoencefálica y la barrera hematonerviosa actúan para proteger el cerebro y el microentorno endoneural de, por ejemplo, las fluctuaciones rápidas de la composición de la sangre o de los espacios extraneurales. Sin embargo, en el proceso de proteger los sistemas nerviosos, la barrera hematoencefálica y la barrera hematonerviosa también obstaculizan la introducción de agentes terapéuticos potencialmente útiles para el cerebro y para el microentorno endoneural. De acuerdo con esto, sigue existiendo la necesidad de nuevos métodos para mejorar la distribución de agentes terapéuticos en los tejidos o células enfermas que están amparados por la barrera hematórgica y/o los transportadores de eflujo P-GP y/o BCRP para la prevención y/o el tratamiento de afecciones cuando el tratamiento con un agente terapéutico está inhibido por la actividad de BCRP y/o P-GP, p. ej., afecciones neurológicas.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que una composición que comprende al menos un inhibidor de eflujo (p. ej., elacridar) potencia la penetración de uno o varios agentes terapéuticos (p. ej., imatinib y lapatinib) a través de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa en los mamíferos (p. ej., humanos). De acuerdo con esto, la presente invención da a conocer composiciones y métodos para el tratamiento de afecciones (p. ej., NF1 y BCBM), en donde la actividad de las proteínas transportadoras de eflujo (p. ej., BCRP y/o P-GP) inhibe la introducción eficaz de un agente terapéutico en un tejido deseado (p. ej., cerebro, médula espinal, nervios, líquido cefalorraquídeo, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, placenta, glándula mamaria, hígado, vías biliares, riñón, intestinos, pulmón, corteza suprarrenal, endometrio, células hematopoyéticas y/o células madre).

En un primer aspecto, la invención da a conocer composiciones que comprenden un inhibidor de eflujo, en donde el inhibidor de eflujo se formula para conseguir uno o varios de: 1) una $C_{máx}$ de al menos 500 ng/ml (p. ej., aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, o 1000 ng/ml); 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1 (p. ej., aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0); 3) un ABC(0-48 h) de al menos 900 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ (p. ej., aproximadamente 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 o 5000 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$); 4) un ABC(0- ∞) de al menos 1100 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$ (p. ej., aproximadamente 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, o 5000 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{min}$); y 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h (p. ej., 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 h), cuando la composición se administra mediante alimentación por sonda oral de 100 mg/kg a ratas hembra Sprague-Dawley en ayuno.

En determinadas realizaciones, la composición comprende una formulación en nanopartículas del inhibidor de eflujo. En determinadas realizaciones, las nanopartículas tienen un diámetro medio de entre aproximadamente 1 y 200 nm (p. ej., aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, o 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 o 2000 nm).

En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo se selecciona de uno o varios miembros del grupo que consiste en un inhibidor de BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y un inhibidor de P-GP (P-glucoproteína).

En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo es un inhibidor de BCRP seleccionado del grupo que consiste en crisina, gefitinib, Ko143, fumitremorgina C, dietilestilbestrol, ciclosporina A, prazosina, saquinavir, ritonavir, β -estradiol, verapamilo, tamoxifeno, Hoechst 33342, quercetina, omeprazol, metotrexato, ergocristina, nicardipino, etinilestradiol, astemizol, felodipino, glibenclámda, ketoconazol, clorprotixeno, nitrendipino, clorpromazina, progesterona, mifepristona, dipiridamol, lopinavir, amiodarona, simvastatina, loperamida, terfenadina, clotrimazol, espironolactona, maprotilina, digoxina, quinina, fexofenadina, diltiazem, eritromicina, etopósido, prednisona, trimetoprim, clorzoxazona, ácido fólico, lansoprazol, ranitidina, cimetidina, indometacina, prednisolona, propranolol, timolol, desipramina, pravastatina, hidroclortisona, sulfinpirazona, fenofibrato, tipranavir, erlotinib, flupentixol, celecoxib, tioridazina, isradipino, fendilina, medroxiprogesterona, pramoxina, piroxicam, terazosina, diazóxido, oxazepam, propafenona, tinidazol, meclizina, tetraciclina, budesónida, desmetildiazepam, nevirapina, diazepam, zanamivir, flurbiprofeno, sulfato de neomicina, nitrofurantoina, valaciclovir, carbamazepina, ácido quenodesoxicólico, hidrocortisida, amantadina, amoxicilina, fenitoína, antipirina, bendroflumetiazida, ganciclovir, metoclopramida, pindolol, warfarina, amilorida, bupivacaína, carisoprodol, nizatidina, orfenadrina, prociclidina, aciclovir, atropina, captopril, furosemida, hidralazina, levotiroxina, ácido salicílico, sotalol, valganciclovir, levodopa, metimazol, sulindaco, metoprolol, zidovudina, gliclazida, mesalazina, bupropión y sulfasalazina.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo es un inhibidor de P-GP seleccionado del grupo que consiste en alfentanilo, amilorida, amiodarona, amitripilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepidilo, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dextraguldipino, dextrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elicridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallpamilo, glibenclámda, gramicidina D, zumo de uva, ajo, té verde (catequinas), haloperidol, hidroclortisona, hiroxizina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir-agudo, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipino, nitrendipino, nobilitina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja-Sevilla, ofloxacino, paroxetina, fenotiazinas, piperina, pimozida, probenecid, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrólímus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenzina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, venlafaxina, verapamilo, vinblastina, FK506, RU486 (mifepristona), Valspodar PSG 833, zosuquidar, 2n-propilquinolina y ONT-093.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo es un inhibidor dual de BCRP y P-GP. En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo se selecciona del grupo que consiste en elacridar, biricodar, pantoprazol y tariquidar. En determinadas realizaciones, el inhibidor de eflujo es elacridar.

En determinadas realizaciones, la composición o la formulación en nanopartículas comprende al menos el 1% de elacridar en peso/peso (p/p) (p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 % p/p).

En determinadas realizaciones, la composición o formulación en nanopartículas comprende además un potenciador de la permeación. Los potenciadores idóneos de la permeación incluyen, sin limitación, succinato de polietilenglicol y D- α -tocoferol (TPGS, por su nombre en inglés), dioctilsulfosuccinato de sodio, caprato de sodio, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio (SNAC, por su nombre en inglés), laurilsulfato de sodio, salicilato de sodio, ácido oleico, lecitina, alcohol deshidratado, Tween, Span, estearato de polioxil 40, estearato de polioxietileno 50, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (p. ej., polivinilpirrolidona K29-32), hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (VP/AV), poli(ácido láctico-co-glicólico), edetato disódico, propilenglicol, monooleato de glicerol, fusieatos, sales biliares, octoxinol, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos y tensioactivos catiónicos. En determinadas realizaciones, el potenciador de la permeación es TPGS. En determinadas realizaciones, la composición o la formulación en nanopartículas comprende al menos aproximadamente el 1% de TPGS p/p (p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 % p/p). En determinadas realizaciones, la composición o formulación en nanopartículas comprende al menos aproximadamente el 16% de TPGS p/p.

En determinadas realizaciones, la composición o formulación en nanopartículas comprende además un potenciador de la solubilidad. Los potenciadores de la solubilidad idóneos incluyen, sin limitación, TPGS, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, etanol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido, Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol HS 15, monooleato de sorbitano, poloxámero 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767, ésteres de PEG 300, 400 o 1750 con uno o dos ácidos grasos, lípidos insolubles en agua, líquidos/semisólidos orgánicos, y ciclodextrinas. En determinadas realizaciones, el potenciador de la solubilidad es el poloxámero 407. En determinadas realizaciones, la composición o la formulación en nanopartículas comprende al menos aproximadamente el 1% de poloxámero 407 p/p (p. ej., aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 % p/p).

En determinadas realizaciones, la composición o formulación en nanopartículas comprende además un agente terapéutico. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un modulador de una diana biológica. Las dianas biológicas idóneas incluyen, sin limitación, enzimas, receptores, canales iónicos, ácidos nucleicos, ribosomas, hormonas, vitaminas, citocinas y quimiocinas.

- 5 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un inhibidor de cinasas. Los inhibidores de cinasas idóneos incluyen, sin limitación, ABT-869, afatinib (BIBW-2992), AMG-706, AMN-107, amuvatinib, AST-487, axitinib (AG-013736), AZD-152HQA, AZD-2171, BIBF-1120, BIRB-796, BMS-540215, bosutinib, cabozantinib, canertinib (CI-1033), CHIR-258/TKI-258, crizotinib, dasatinib, DMBI, dovitinib, erlotinib, everólimus, EXEL-2880/GSK-1363089, gefitinib, GW-786034, imatinib, JNJ-28312141, Ki-20227, Ki8751, lapatinib, masitinib (AB-1 01 0), midostaurina (PKC-412), motesanib, neratinib (HKI-272), nilotinib, OSI-930, pazopanib, PD-173955, PLX-4720, ponatinib, PTK-787, quizartinib (AC220), R406, regorafenib, SKI-606, sorafenib, estaurosporina, SU-14813, sunitinib, tandutinib (MLN-518), telatinib, temsirólimus, tivozanib, vandetanib, vatalanib, y vemurafenib.

- 15 En determinadas realizaciones, la invención da a conocer una composición que comprende una formulación en nanopartículas de elacridar, en donde la formulación en nanopartículas comprende elacridar y TPGS. En determinadas realizaciones, la formulación en nanopartículas comprende aproximadamente el 5% de elacridar y aproximadamente el 1% de TPGS p/p. En determinadas realizaciones, la formulación en nanopartículas está diluida en una solución acuosa de TPGS (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces) para dar una concentración final en la composición de al menos el 16% de TPGS.

- 20 En determinadas realizaciones, la invención da a conocer una composición que comprende una formulación en nanopartículas de elacridar, en donde la formulación en nanopartículas comprende elacridar y poloxámero 407. En determinadas realizaciones, la formulación en nanopartículas comprende aproximadamente el 5% de elacridar y aproximadamente el 5% de poloxámero 407 p/p. En determinadas realizaciones, la formulación en nanopartículas está diluida (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces) en un solvente acuoso.

- 25 En un segundo aspecto, la invención da a conocer un método para tratar una afección en un sujeto, en donde el tratamiento con un agente terapéutico está inhibido por la actividad de BCRP y/o P-GP, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéutica del primer aspecto de la invención, y un agente terapéutico útil para tratar la afección, en donde la composición realza la concentración del agente terapéutico en el tejido o la célula deseados.

- 30 En determinadas realizaciones, la afección es una afección neurológica. Cualquier afección neurológica reconocida por la técnica (que incluye las descritas en la presente memoria) se puede tratar con los métodos de la invención. Las afecciones neurológicas de ejemplo incluyen neurofibromatosis, síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, cáncer primario de cerebro, metástasis cerebrales secundarias, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer. En una realización concreta, la afección neurológica es neurofibromatosis. En una realización concreta, la afección neurológica es glioblastoma multiforme. En una realización concreta, la afección neurológica es metástasis cerebral del cáncer de mama.

- 35 En determinadas realizaciones, la composición se administra a través de mucosas. En determinadas realizaciones, la composición se administra por vía rectal, vaginal, sublingual, bucal, intranasal, intracisternal, intraperitoneal o intraóptica. En determinadas realizaciones, la composición se administra en un supositorio o hidrogel.

- 40 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un modulador (p. ej., un inhibidor, activador, antagonista o agonista) de una diana biológica. Las dianas biológicas idóneas incluyen, sin limitación, enzimas, receptores, canales iónicos, ácidos nucleicos, ribosomas, hormonas, vitaminas, citocinas, quimiocinas, sustratos, metabolitos, proteínas, moléculas de transporte, mecanismos fisicoquímicos, interacciones entre antígeno y anticuerpo.

- 45 En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un inhibidor de cinasas. Los inhibidores de cinasas idóneos incluyen, sin limitación, ABT-869, afatinib (BIBW-2992), AMG-706, AMN-107, amuvatinib, AST-487, axitinib (AG-013736), AZD-152HQA, AZD-2171, BIBF-1120, BIRB-796, BMS-540215, bosutinib, cabozantinib, canertinib (CI-1033), CHIR-258/TKI-258, crizotinib, dasatinib, DMBI, dovitinib, erlotinib, everólimus, EXEL-2880/GSK-1363089, gefitinib, GW-786034, imatinib, JNJ-28312141, Ki-20227, Ki8751, lapatinib, masitinib (AB-1 01 0), midostaurina (PKC-412), motesanib, neratinib (HKI-272), nilotinib, OSI-930, pazopanib, PD-173955, PLX-4720, ponatinib, PTK-787, quizartinib (AC220), R406, regorafenib, SKI-606, sorafenib, estaurosporina, SU-14813, sunitinib, tandutinib (MLN-518), telatinib, temsirólimus, tivozanib, vandetanib, vatalanib, y vemurafenib.

- 50 En determinadas realizaciones, la composición y el agente terapéutico se administran simultáneamente al sujeto. En determinadas realizaciones, la composición y el agente terapéutico se administran simultáneamente al sujeto por vías de administración independientes.

En determinadas realizaciones, la composición comprende el agente terapéutico.

- 55 En determinadas realizaciones, la invención da a conocer métodos para prevenir o tratar una afección neurológica (o cualquier enfermedad presente en sitios proGISTdos, p. ej., cerebro, médula espinal, nervios, líquido cefalorraquídeo, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, placenta, glándula mamaria, hígado, vías biliares,

riñón, intestinos, pulmón, corteza suprarrenal, endometrio, células hematopoyéticas y/o células madre) en un sujeto mamífero (p. ej., humano), mediante la coadministración al sujeto de al menos un inhibidor de tirosina cinasas y una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor de BCRP y/o P-GP. La presente invención es útil para prevenir o tratar, por ejemplo, afecciones neurológicas, tales como la neurofibromatosis, síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, cánceres cerebrales primarios, entre ellos, pero sin limitarse a ellos, astrocítico, de oligodendrogliocitos, oligoastrocítico, ependimario, del plexo coroideo, neuroepitelial, neuronal y mixto neuronal-glial, pineal, embrionario, de nervio craneal y paraespinal, de las meninges y tumores de la región de la silla turca (p. ej., glioblastoma multiforme, tumores del tronco encefálico, glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, meduloblastoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico o pineal), metástasis cerebrales secundarias (p. ej., metástasis cerebral del cáncer de mama (BCBM)), esclerosis múltiple, trastornos neurológicos asociados al VIH, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Alzheimer (EA) en un sujeto mamífero (p. ej., humano).

En determinadas realizaciones, la invención da a conocer métodos para reforzar la distribución hacia tejidos o células proGISTdos enfermos, amparados por la barrera hematórgánica y los transportadores de eflujo P-GP y/o BCRP, de uno o varios agentes terapéuticos, que son sustratos de P-GP o bien de BCRP, tal como al menos un inhibidor de tirosina cinasas para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades de tales tejidos o células proGISTdos, que incluyen afecciones neurológicas en un sujeto mamífero (p. ej., un humano) que lo necesita, mediante la coadministración al sujeto de al menos un inhibidor de tirosina cinasas y una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor de BCRP y/o P-GP.

La coadministración de uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP podría ser secuencial. En una realización, se le administran al sujeto uno o varios inhibidores de tirosina cinasas después de administrar uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP al sujeto. En otra realización, se le administran al sujeto uno o varios inhibidores de tirosina cinasas antes de administrar uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP al sujeto. Como alternativa, se administran simultáneamente uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP.

La presente invención contempla el uso de al menos un inhibidor de tirosina cinasas, tal como, por ejemplo, inhibidores de c-Kit y/o del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR, por su nombre en inglés), BCR-ABL, VEGFR, FLT3, RAF, MEK, ERK, SRC, BRAF, ALK, HGFRcMET, Hedgehog, TIE2, RET, MET, TRKB y/o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su nombre en inglés). Inhibidores de ejemplo de c-Kit y/o PDGFR incluyen, pero sin limitarse a ellos, ABT-869, AMG-706, AMN-107, amuvatinib, AST-487, axitinib (AG-013736), AZD-1152HOPA, AZD-2171, BIBF-1120, BIRB-796, BMS-540215, bosutinib, CHIR-258/TKI-258, dasatinib, DMBI, dovitinib, EXEL-2880/GSK-1363089, GW-786034, imatinib, JNJ-28312141, Ki-20227, Ki8751, masitinib (AB-1010), midostaurina (PKC-412), motesanib, nilotinib, OSI-930, pazopanib, PD-173955, PLX-4720, ponatinib, PTK-787, quizartinib (AC220), R406, regorafenib, sorafenib, estaurosporina, SU-14813, sunitinib, tandutinib (MLN-518), telatinib, tivozanib, y vatalanib. En una realización, el inhibidor de tirosina cinasas es imatinib. Los inhibidores de ejemplo del EGFR incluyen, pero sin limitarse a ellos, afatinib (BIBW-2992), canertinib (CI-1033), erlotinib, gefitinib, neratinib (HKI-272), lapatinib, SKI-606 y vandetanib. En una realización, el inhibidor de tirosina cinasas es lapatinib. Uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se podrían administrar aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al día, o más de una vez al día. En una realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran por vía oral. En otra realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa. En otra realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran por vía tópica (p. ej., en lesiones de la piel o del ojo). En determinadas realizaciones, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran a través de una mucosa. En determinadas realizaciones, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran por vía rectal, por vía vaginal, por vía sublingual, por vía bucal o por vía intranasal. En determinadas realizaciones, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran en un supositorio o hidrogel.

El uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se podrían administrar en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.000 mg. Por ejemplo, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se podrían administrar en una dosis diaria de aproximadamente 400 mg. En otro ejemplo, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se podrían administrar en una dosis diaria de aproximadamente 1.500 mg. En una realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se administran en una dosis de aproximadamente 1 mg por kilogramo a aproximadamente 250 mg por kilogramo de masa corporal.

La presente invención también contempla el uso de una composición que comprende al menos un inhibidor de BCRP y/o P-GP. Se cree que la composición que comprende al menos un inhibidor de BCRP y/o P-GP potencia la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o la barrera hematonerviosa de uno o varios inhibidores de tirosina cinasas en un sujeto mamífero (p. ej., humano). En una realización, el inhibidor de BCRP y/o P-GP es un inhibidor dual de BCRP y P-GP. Los inhibidores duales de BCRP y P-GP de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a ellos, elacridar, biricodar, pantoprazol y tariquidar. En otra realización, se contempla el uso de al menos un inhibidor de BCRP. Inhibidores de ejemplo de BCRP incluyen, pero sin limitarse a ellos, crisina, gefitinib, Ko143, fumitremorgina C, dietilestilbestrol, ciclosporina A, prazosina, saquinavir, ritonavir, β -estradiol, verapamilo, tamoxifeno, Hoechst 33342, quercetina, omeprazol, metotrexato, ergocristina, nicardipino, etinilestradiol, astemizol, felodipino, glibenclamida, ketoconazol, clorprotixeno, nitrendipino, clorpromazina, progesterona, mifepristona, dipiridamol,

lopinavir, amiodarona, simvastatina, loperamida, terfenadina, clotrimazol, espironolactona, maprotilina, digoxina, quinina, fexofenadina, diltiazem, eritromicina, etopósido, prednisona, trimetoprim, clorzoxazona, ácido fólico, lansoprazol, ranitidina, cimetidina, indometacina, prednisolona, propranolol, timolol, desipramina, pravastatina, hidrocortisona, sulfinpirazona, fenofibrato, tipranavir, erlotinib, flupentixol, celecoxib, tiordazina, isradipino, fendilina, medroxiprogesterona, pramoxina, piroxicam, terazosina, diazóxido, oxazepam, propafenona, tinidazol, meclizina, tetraciclina, budesónida, desmetildiazepam, nevirapina, diazepam, zanamivir, flurbiprofeno, sulfato de neomicina, nitrofurantoína, valaciclovir, carbamazepina, ácido quenodesoxicólico, hidroclorotiazida, amantadina, amoxicilina, fentoína, antipirina, bendroflumetazida, ganciclovir, metoclopramida, pindolol, warfarina, amilorida, bupivacaína, carisoprodol, nizatidina, orfenadrina, prociclidina, aciclovir, atropina, captopril, furosemida, hidralazina, levotiroxina, ácido salicílico, sotalol, valganciclovir, levodopa, metimazol, sulindaco, metoprolol, zidovudina, gliclazida, mesalazina, bupropión y sulfasalazina. En otra realización, se contempla el uso de al menos un inhibidor de P-GP. Inhibidores de ejemplo de P-GP incluyen, pero sin limitarse a ellos, alfentanilo, amilorida, amiodarona, amitriptilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepidilo, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dexniguldipino, dexrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elacridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallpamilo, glibenclamida, gramicidina D, zumo de uva, ajo, té verde (catequinas), haloperidol, hidrocortisona, hiroxizina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir-agudo, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipino, nitrendipino, nobilitina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja-Sevilla, ofloxacin, paroxetina, fenotiazinas, piperina, pimozida, probenecid, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrólimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenzina, tiordazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, (venlafaxina), verapamilo, vinblastina, FK506, RU486 (mifepristona), Valspodar PSG 833, zosuquidar, 2n-propilquinolina y ONT-093.

El uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se podrían administrar aproximadamente una vez a la semana, aproximadamente una vez al día, o más de una vez al día. En una realización, el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se administran por vía oral. En otra realización, el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se administran por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa. En otra realización, el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se administran por vía tópica (p. ej., en lesiones de la piel o del ojo). El uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se podrían administrar en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.500 mg. Por ejemplo, el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se podrían administrar en una dosis diaria de aproximadamente 200 mg. En una realización, el uno o varios inhibidores de la BCRP y/o P-GP se administran en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de masa corporal.

Descripción de las figuras

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de permeabilidad de las células MDCK que comprueba la permeabilidad del elacridar.

La figura 2 es un gráfico de una curva del tiempo frente a la concentración plasmática de elacridar después de la administración intravenosa (i.v.) a las ratas.

La figura 3 es un gráfico de las curvas del tiempo frente a la concentración plasmática (media $\pm$ DE) de las formulaciones de elacridar después de la administración oral a las ratas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos, que son útiles para la prevención o para el tratamiento de afecciones (p. ej., afecciones neurológicas tales como NF1 y BCBM), en donde la actividad de las proteínas transportadoras de eflujo (p. ej., BCRP y/o P-GP) inhibe la introducción eficaz de un agente terapéutico en un tejido deseado (p. ej., cerebro, médula espinal, nervios, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, líquido cefalorraquídeo, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, placenta, glándula mamaria, endometrio). Más específicamente, la presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y/o P-glucoproteína (P-GP) potencia la penetración de uno o varios inhibidores de tirosina cinasas a través de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa en los tejidos nerviosos de sujetos mamíferos (p. ej., humanos). De acuerdo con esto, la presente invención da a conocer composiciones y métodos para prevenir o tratar una afección neurológica en un sujeto humano mediante la coadministración a un sujeto mamífero (p. ej., humano) que lo necesita uno o varios agentes terapéuticos (p. ej., inhibidores de tirosina cinasas) con una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor de eflujo (p. ej., un inhibidor de BCRP y/o P-GP). Se contempla que la presente invención da a conocer ventajas terapéuticas específicas, tales como concentración suficiente del fármaco en los tejidos o células proGISTdos y enfermos, y/o potencia la eficacia del tratamiento, la facilidad de uso, nuevas indicaciones y/o la reducción de los efectos secundarios.

Existen diferentes afecciones neurológicas que están asociadas a una activación anormal de las tirosina cinasas. Estas afecciones incluyen, por ejemplo, neurofibromatosis, síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, cánceres cerebrales primarios que incluyen, pero sin limitarse a ellos, astrocítico, de oligodendrogliocitos, oligoastrocítico, ependimario, del plexo coroideo, otros neuroepiteliales, neuronal y mixto neuronal-glial, pineal, embrionario, de nervio craneal y paraespinal, de meninge y tumores de la región de la silla turca (p. ej., glioblastoma multiforme, tumores del tronco encefálico, glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, meduloblastoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico o pineal), metástasis cerebral secundaria (p. ej., metástasis cerebral del cáncer de mama (BCBM)) y esclerosis múltiple. De acuerdo con esto, los inhibidores de tirosina cinasas tienen un gran potencial como agentes terapéuticos para las afecciones neurológicas, tales como la NF1 y la BCBM.

No obstante, aunque el uso sistémico de los inhibidores de tirosina cinasas conocidos, tales como el imatinib, han demostrado su eficacia clínica en los tumores periféricos, tales como el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tales fármacos no han resultado eficaces en los tumores de los sistemas nerviosos central y periférico. Por ejemplo, cuando el imatinib se analizó en un ensayo clínico de fase II en los pacientes con la NF1 con neurofibromas plexiformes, la tasa de respuesta fue mucho más baja de lo esperado. Además, cuando el imatinib se analizó en numerosos ensayos clínicos de fase II con pacientes adultas y pediátricas con un cáncer de mama primario, la tasa de respuesta fue de nuevo más baja de lo esperado. Esto se puede atribuir en parte a la escasa penetración del fármaco en el cerebro y en el sistema nervioso periférico. En particular, se ha demostrado que el imatinib es sustrato para el transportador con casete de fijación a ATP (ABC, por su nombre en inglés), la P-glucoproteína (P-GP), lo que podría impedir la penetración eficaz del imatinib a través de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa (véase, Dai et al., (2003) *J Pharmacol Exp Ther.*, 304: 1085-1092). Además, se ha demostrado que el imatinib es un sustrato para la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), que es un transportador con casete de fijación a ATP (ABC), lo que también podría impedir la penetración eficaz del imatinib a través de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa. Además, más recientemente, se ha demostrado que P-GP y BCRP trabajan de forma sinérgica a la hora de efluir o bombear los fármacos fuera de los tejidos o células proGISTdos (véase, p. ej., Agarwal et al., (2011) *Curr Pharm Des.*; 17(26): 2793-2802, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad).

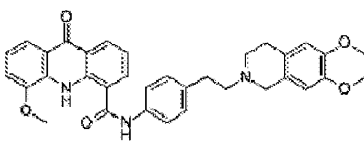
Se siguen desarrollando inhibidores de P-GP para incrementar la concentración intracelular de los agentes quimioterápicos tóxicos en los humanos (véase Deeken et al., (2007) *Clin. Can. Res.*, 13: 1663-1674). Sin embargo, han resultado desalentadores los ensayos clínicos con humanos en neoplasias malignas sólidas y hemáticas que analizan los inhibidores de P-GP con sustratos de P-GP citotóxicos para vencer la resistencia de las células cancerosas o la multirresistencia a fármacos (MRF). En particular, se han tenido que interrumpir los ensayos de fase III debido a la falta de eficacia y/o a toxicidad inaceptable. Estos resultados negativos han puesto en duda la estraGISTa de vencer la resistencia al fármaco mediante el uso de inhibidores de P-GP en sujetos mamíferos (p. ej., humanos). No obstante, sigue quedando pendiente la posible utilidad de los inhibidores de P-GP y BCRP con sustratos de P-GP y/o BCRP citotóxicos para vencer la resistencia de las células cancerosas o la multirresistencia a fármacos (MRF), así como la utilidad de los inhibidores de P-GP y/o BCRP a la hora de vencer la barrera hematoencefálica y la barrera hematonerviosa en los mamíferos (p. ej., humanos). Los estudios de búsqueda de dosis de fase I, que incluyen la combinación de elacridar, el inhibidor dual de BCRP y P-GP, y topotecán en los pacientes con cáncer para valorar la pauta de dosificación y la biodisponibilidad oral del topotecán son los únicos datos clínicos con humanos descritos hasta la fecha.

De acuerdo con esto, se siguen necesitando nuevos métodos de mejora de la penetración de agentes activos, tales como el imatinib, a través de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa para prevenir y/o tratar afecciones neurológicas en sujetos mamíferos (p. ej., humanos).

Inhibidores de eflujo

La presente invención utiliza composiciones que comprenden al menos un inhibidor de eflujo. Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología «inhibidor de eflujo» hace referencia a cualquier agente que reduce o inhibe la expresión y/o la actividad de al menos una proteína de transporte (p. ej., BCRP y/o P-GP). En determinadas realizaciones, la proteína de transporte es la BCRP y/o la P-GP. Los inhibidores de BCRP y/o P-GP son conocidos en la técnica.

En una realización, se utiliza al menos un inhibidor dual de BCRP y P-GP. Los inhibidores duales de BCRP y P-GP de ejemplo incluyen, pero sin limitarse a ellos, elacridar, biricodar, pantoprazol y tariquidar. En particular, el elacridar tiene la siguiente estructura:



En otra realización, se contempla el uso de al menos un inhibidor de BCRP. Inhibidores de ejemplo de BCRP incluyen, pero sin limitarse a ellos, crisina, gefitinib, Ko143, fumitremorgina C, dietilestilbestrol, ciclosporina A,

prazosina, saquinavir, ritonavir, β -estradiol, verapamilo, tamoxifeno, Hoechst 33342, quercetina, omeprazol, metotrexato, ergocristina, nicardipino, etinilestradiol, astemizol, felodipino, glibenclamida, ketoconazol, clorprotixeno, nitrendipino, clorpromazina, progesterona, mifepristona, dipiridamol, lopinavir, amiodarona, simvastatina, loperamida, terfenadina, clotrimazol, espironolactona, maprotilina, digoxina, quinina, fexofenadina, diltiazem, eritromicina, etopósido, prednisona, trimetoprim, clorzoxazona, ácido fólico, lansoprazol, ranitidina, cimetidina, indometacina, prednisolona, propranolol, timolol, desipramina, pravastatina, hidrocortisona, sulfpirazona, fenofibrato, tipranavir, erlotinib, flupentixol, celecoxib, tioridazina, isradipino, fendilina, medroxiprogesterona, pramoxina, piroxicam, terazosina, diazóxido, oxazepam, propafenona, tinidazol, meclizina, tetraciclina, budesónida, desmetildiazepam, nevirapina, diazepam, zanamivir, flurbiprofeno, sulfato de neomicina, nitrofurantoína, valaciclovir, carbamazepina, ácido quenodesoxicólico, hidroclorotiazida, amantadina, amoxicilina, fentoína, antipirina, bendroflumetiazida, ganciclovir, metoclopramida, pindolol, warfarina, amilorida, bupivacaína, carisoprodol, nizatidina, orfenadrina, prociclidina, aciclovir, atropina, captopril, furosemida, hidralazina, levotiroxina, ácido salicílico, sotalol, valganciclovir, levodopa, metimazol, sulindaco, metoprolol, zidovudina, gliclazida, mesalazina, bupropión y sulfasalazina.

En otra realización, se contempla el uso de al menos un inhibidor de P-GP. Inhibidores de ejemplo de P-GP incluyen, pero sin limitarse a ellos, alfentanilo, amilorida, amiodarona, amitripilina, astemizol, atovacuona, atorvastatina, azelastina, azidopina, azitromicina, bepidilo, biricodar, bromocriptina, carbamazepina, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, claritromicina, ciclosporina, ciproheptadina, darunavir, desetilamiodarona, desipramina, dextrazoxano, diltiazem, dipiridamol, disulfiram, doxazosina, elicridar, emetina, eritromicina, felodipino, fenofibrato, fentanilo, flavonoides, fluoxetina, flufenazina, fluvoxamina, fucidina, gallpamilo, glibenclamida, gramicidina D, zumo de uva, ajo, té verde (catequinas), haloperidol, hidrocortisona, hiroxizina, josamicina, ketoconazol, imipramina, itraconazol, ivermectina, ketoconazol, laniquidar, lansoprazol, levotiroxina, lidocaína, loperamida, lopinavir-agudo, loratadina, lovastatina, maprotilina, mefloquina, metadona, mibefradil, midazolam, mitomicina C, nefazodona, nelfinavir, nicardipino, nitrendipino, nobilitina, norverapamilo, omeprazol, zumo de naranja-Sevilla, ofloxacino, paroxetina, fenotiazinas, piperina, pimozida, probenecid, progesterona, prometazina, propafenona, propranolol, quercetina, quinacrina, quinidina, quinina, reserpina, ritonavir, saquinavir, sertralina, simvastatina, espironolactona, sufentanilo, tacrólimus, tamoxifeno, tariquidar, telitromicina, terfenadina, testosterona, tetrabenzina, tioridazina, trifluoperazina, trifluopromazina, trimipramina, valinomicina, vanadato, (venlafaxina), verapamilo, vinblastina, FK506, RU486 (mifepristona), Valspodar PSG 833, zosuquidar, 2n-propilquinolina y ONT-093.

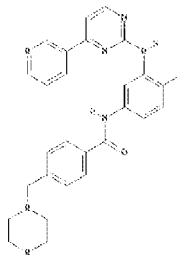
En una realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se utilizan en combinación con una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor dual de BCRP y P-GP. En otra realización, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas se utilizan en combinación con una nanopartícula o composición similar que comprende al menos un inhibidor de la BCRP y al menos un inhibidor de la P-GP.

Además, la presente invención contempla el uso de profármacos de cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en la presente memoria que se convierten *in vivo* en los agentes terapéuticos selectivos.

Agentes terapéuticos

La presente invención utiliza uno o varios agentes terapéuticos. Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología «agente terapéutico» hace referencia a un compuesto útil para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, o para restaurar o corregir una función fisiológica en un sujeto mamífero (p. ej., humano). Cualquier agente terapéutico que sea un sustrato para una proteína de transporte (p. ej., BCRP y/o P-GP) se verá potenciado por las composiciones descritas en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un inhibidor de enzimas. En una realización, el inhibidor de enzimas es un inhibidor de tirosina cinasas. Cualquier agente que reduce o inhibe la expresión y/o la actividad de tirosina cinasas (p. ej., c-kit, PDGFR, EGFR) queda contemplado dentro de la presente memoria. Se conocen en la técnica moléculas pequeñas inhibidoras de tirosina cinasas. Por ejemplo, el imatinib, un inhibidor de c-kit (disponible en el mercado como GLEEVEC™ de Novartis Pharmaceuticals) está descrito en las patentes de los EE. UU. n.ºs 5.521.184, 6.894.051, 6.958.335 y 7.544.799, y tiene la siguiente estructura química:



Otro compuesto, el nilotinib (disponible en el mercado como TASIGNA™ de Novartis Pharmaceuticals), está descrito en la patente de los EE. UU. n.º 7.169.791. Aún otra molécula pequeña inhibidora de tirosina cinasas es el dasatinib (disponible en el mercado como SPRYCEL® de Bristol-Myers Squibb, Inc.), que se detalla, por ejemplo, en las

patentes de los EE. UU. n.^{os} 6.596.746 y 7.125.875. Ejemplos adicionales de inhibidores de tirosina cinasas incluyen, por ejemplo, inhibidores de c-Kit y/o PDGFR, tales como ABT-869, AMG-706, AMN-107, amuvatinib, AST-487, axitinib (AG-013736), AZD-1152HOPA, AZD-2171, BIBF-1120, BIRB-796, BMS-540215, bosutinib, CHIR-258/TKI-258, DMBI, dovitinib, EXEL-2880/GSK-1363089, GW-786034, JNJ-28312141, Ki-20227, Ki8751, masitinib (AB-1010), midostaurina (PKC-412), motesanib, OSI-930, pazopanib, PD-173955, PLX-4720, ponatinib, PTK-787, quizartinib (AC220), R406, regorafenib, sorafenib, estaurosporina, SU-14813, sunitinib, tandutinib (MLN-518), telatinib, tivozanib, y vatalanib. Otros ejemplos de inhibidores de tirosina cinasas incluyen, por ejemplo, inhibidores del EGFR, tales como el afatinib (BIBW-2992), canertinib (CI-1033), erlotinib, gefitinib, neratinib (HKI-272), lapatinib, SKI-606 y vandetanib. En una realización de ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasas es el imatinib. En otra realización de ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasas es el lapatinib.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., un taxano o alcaloides de vinca). Los inhibidores de microtúbulos idóneos incluyen, por ejemplo, el paclitaxel y el docetaxel.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un agonista o antagonista de receptores. En una realización, el agente terapéutico es un agonista o antagonista de receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por su nombre en inglés). Los agonistas o antagonistas de GPCR idóneos incluyen los opioides y los análogos de los mismos (p. ej., loperamida).

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en irinotecán, atorvastatina, metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina, topotecán, ximelagatrán, tenofovir, talinolol, tacrólimus, omeprazol, nelfinavir, 6-glucurónido de morfina, morfina, idarubicina, fexofenadina (carboxilato de terfenadina), ezetimiba, etopósido, doxorubicina, daunorubicina, eritromicina, loperamida, (R)-fexofenadina, (R)-talinolol, (R)-verapamilo, (S)-fexofenadina, aliskireno, amitriptilina, amprenavir, atazanavir, atenolol, buprenorfina, carvedilol, ciclosporina, dabigatrán, etexilato de dabigatrán, darunavir, dicloxacilina, digoxina, eritromicina, ezetimiba, indinavir, irinotecán, lapatinib, linezolid, lopinavir, maraviroc, metronidazol, moxifloxacino, ornidazol, fenitoína, ranitidina, risperidona, ritonavir, saquinavir y simvastatina.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un agente contra el cáncer. Los agentes contra el cáncer idóneos incluyen, sin limitación, 20-epi-1 α ,25-dihidroxitamina D3,4-ipomeanol, 5-etiniuracilo, 9-dihidrotaxol, abiraterona, acivicina, aclarubicina, hidroclicloruro de acodazol, acronina, acilfilveno, adecipenol, adozelesina, aldesleucina, antagonistas todo-tk, altretamina, ambamustina, ambomicina, acetato de ametantrona, amidox, amifostina, aminoglutetimida, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, andrografolida, inhibidores de la angiogénesis, antagonista D, antagonista G, antarelix, antrammina, anti-(proteína 1 morfogenética de la dorsalización), antiestrógeno, antineoplastón, oligonucleótidos antisentido, glicinato de afidicolina, moduladores de los genes de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, ácido apurínico, ARA-CDP-DL-PTBA, arginina desaminasa, asparaginasa, asperlina, asulacrina, atamestano, atrimustina, axinastatina 1, axinastatina 2, axinastatina 3, azacitidina, azasetrón, azatoxina, azatirosina, azetepa, azotomicina, derivados de la bacatina III, balanol, batimastat, benzoclorinas, benzodepa, benzoilestaurosporina, derivados de los β -lactámicos, β -aletina, betaclamicina B, ácido betulínico, inhibidor de BFGF, bicalutamida, bisantreno, hidroclicloruro de bisantreno, bisazuidinilespermina, bisnafida, dimesilato de bisnafida, bistrateno A, bizelesina, bleomicina, sulfato de bleomicina, antagonistas de BCR/ABL, breflato, brequinar sodio, bropirimina, budotitano, busulfano, sulfoximina de butionina, cactinomicina, calcipotriol, calfofina C, calusterona, derivados de la camptotecina, IL-2 de la viruela del canario, capecitabina, caraceraida, carbetímico, carboplatino, carboxamida-amino-triazol, carboxiamidotriazol, carest M3, carmustina, earn 700, inhibidor obtenido de cartílago, hidroclicloruro de carubicina, carzelesina, inhibidores de la caseína cinasa, castanospermina, cecropina B, cedefingol, cetorelix, clorambucilo, clorinas, sulfonamida de cloroquinoxalina, cicaprost, cirolemicina, cisplatino, *cis*-porfirina, cladribina, análogos de clomifeno, clotrimazol, colismicina A, colismicina B, combretastatina A4, análogo de la combretastatina, conagenina, crambescidina 816, crisnatol, mesilato de crisnatol, criptoficina 8, derivados de la criptoficina A, curacina A, ciclopentantraquinonas, ciclofosfamida, cicloplatam, cipemicina, citarabina, ocfosfato de citarabina, factor citolítico, citostatina, dacarbazina, dacliximab, dactinomicina, hidroclicloruro de daunorubicina, decitabina, deshiodridemina B, deslorelinea, dexifosfamida, dexormaplatino, dexrazoxano, dexverapamilo, dezaguanina, mesilato de dezaguanina, diaziquna, didemina B, didox, dietihiorespermina, dihidro-5-azacitidina, dioxamicina, espiromustina de difenilo, docetaxel, docosanol, dolasetrón, doxifluridina, doxorubicina, hidroclicloruro de doxorubicina, droloxifeno, citrato de droloxifeno, propionato de dromostanolona, dronabinol, duazomicina, duocanicina SA, ebselene, ecomustina, edatrexato, edelfosina, edrecolomab, eflomitina, hidroclicloruro de eflomitina, elemeno, elsarnitricina, emitefur, enloplatino, enpromato, epipropidino, epirubicina, hidroclicloruro de epirubicina, epristerida, erbulozol, sistema de vectores para genoterapia de eritrocitos, hidroclicloruro de esorubicina, estramustina, análogo de estramustina, fosfato de sodio y estramustina, agonistas de estrógenos, antagonistas de estrógenos, etanidazol, etopósido, fosfato de etopósido, etoprina, exemestano, fadrozol, hidroclicloruro de fadrozol, fazarabina, fenretinida, filgrastim, finasterida, flavopiridol, flezelaestina, floxuridina, fluasterona, fludarabina, fosfato de fludarabina, hidroclicloruro de fluorodaunorubicina, fluorouracilo, fluorocitabina, forfenimex, formestano, fosquidona, fostriecina, fostriecina sodio, fotemustina, texafirina de gadolinio, nitrato de galio, galocitabina, ganirelix, inhibidores de la gelatinasa, gemcitabina, hidroclicloruro de gemcitabina, inhibidores de glutatión, hepsulfamo, heregulina, bisacetamida de hexametileno, hidroxiurea, hipericina, ácido ibandrónico, idarubicina, hidroclicloruro de idarubicina, idoxifeno, idramantona, ifosfamida, ihnofosina, ilomastat, imidazoacridonas, imiquimod, péptidos inmunoestimulantes, inhibidor del receptor del factor 1 insulinoide, agonistas del interferón, interferón α -2A, interferón α -2B, interferón α -N1, interferón α -N3, interferón β -IA, interferón γ -IB,

interferones, interleucinas, iobenguano, yododoxorubicina, iproplasm, irinotecán, hidroclicloruro de irinotecán, iroplact, irsogladina, isobengazol, isohomohalicondrina B, itasetrón, jasplakinolida, kahalalida F, triacetato de lamelarin-N, lanreotida, acetato de lanreotida, leinamicina, lenograstim, sulfato de lentinano, leptolestatina, letrozol, factor de inhibición de la leucemia, interferón α leucocitario, acetato de leuprolida, leuprolida/estrógeno/progesterona, leuprorrelina, levamisol, liarozol, hidroclicloruro de liarozol, análogo de poliamina lineal, péptido de disacárido lipófilo, compuestos de platino lipófilos, lisoclinamida, lobaplatino, lombricina, lometrexol, lometrexol sodio, lomustina, lonidamina, losoxantrona, hidroclicloruro de losoxantrona, lovastatina, loxoribina, lurtotecán, lisofilina de lutecio y texafirina, péptidos líticos, maitansina, manostatina A, marimastat, masoprocol, maspina, inhibidores de matrilisina, inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, maitansina, hidroclicloruro de clormetina, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, melfalán, menogarilo, merbarona, mercaptopurina, meterelina, metioninasa, metotrexato, metotrexato de sodio, metoclopramida, metoprina, meturedpa, inhibidores microalgales de la proteína cinasa C, inhibidor de MIF, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario con emparejamientos erróneos, mitindomida, mitocarcina, mitocromina, mitogilina, mitoguazona, mitolactol, mitomalcina, mitomicina, análogos de la mitomicina, mitonafida, mitosper, mitotano, mitotoxina, factor de crecimiento del fibroblasto-saporina, mitoxantrona, hidroclicloruro de mitoxantrona, mofaroteno, molgramostim, anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana, lípido a monofosforilado/SK de la pared celular miobacteriana, mopidamol, inhibidor del gen de la multiresistencia a fármacos, tratamiento basado en el supresor 1 de muchos tumores, clormetina antineoplásica, micaperoxido B, extracto de la pared celular micobacteriana, ácido micofenólico, miriaporona, n-acetildinalina, nafarelina, nagrestip, naloxona/pentazocina, napavina, nafterpina, nartograstim, nedaplatino, nemorubicina, ácido neridróico, endopeptidasa neutral, nilutamida, nisamicina, moduladores del óxido nítrico, antioxidante de nitrógeno, nitulina, nocodazol, nogalamicina, benzamidas n-sustituidas, O⁶-bencilguanina, octreotida, okicenona, oligonucleótidos, onapristona, ondansetrón, oracina, inductor de citocinas oral, ormaplatino, osaterona, oxaliplatino, oxaunomicina, oxisurano, paclitaxel, análogos del paclitaxel, derivados del paclitaxel, palauamina, palmitoilrizoxina, ácido pamidróico, panaxitriol, panomifeno, parabactina, pazelitina, pegaspargasa, peldesina, peliomicina, pentamustina, pentosanpolisulfato de sodio, pentostatina, pentozol, sulfato de peplomicina, perflubron, perfosfomida, alcohol perillíico, fenazinomicina, fenilacetato, inhibidores de fosfatasa, picibanilo, hidroclicloruro de pilocarpina, pipobromano, piposulfano, pirarubicina, piritrexim, hidroclicloruro de piroxantrona, placetina A, placetina B, inhibidor del activador del plasminógeno, complejo de platino, compuestos de platino, complejo de platino-triamina, plicamicina, plomestano, porfímero sódico, porfíromicina, prednimustina, hidroclicloruro de procarbazona, bis-acridona de propilo, prostaglandina J2, antiandrógeno del carcinoma prostático, inhibidores del proteasoma, modulador inmunitario basado en la proteína A, inhibidor de la proteína cinasa C, inhibidores de fosfatasa de tirosinas en proteínas, inhibidores de fosforilasa de nucleósidos de purina, puomicina, hidroclicloruro de puomicina, purpurinas, pirazorurina, pirazoloacridina, conjugado de polietileno y hemoglobina piridoxilada, antagonistas de RAF, raltitrexed, ramosetrón, inhibidores de la transferasa de farnesilo a proteínas RAS, inhibidores de RAS, inhibidor de RAS-GAP, retelitina desmetilada, etidronato de renio RE 186, rizoxina, riboprina, ribozimas, retinamida de RH, iARN, roglitimida, rohitukina, romurtida, roquinimex, rubiginona B1, ruboxilo, safingol, hidroclicloruro de safingol, saintopina, sarcnu, sarcotitol A, sargramostim, imitadores de SD11, semustina, inhibidor 1 derivado de la senescencia, oligonucleótidos sentido, inhibidores de la transducción de señales, moduladores de la transducción de señales, simtrazeno, proteína monocatenaria de fijación a antígenos, sizofurano, sobuzoxano, borocaptato de sodio, fenilacetato de sodio, solverol, proteína de fijación a la somatomedina, sonermina, esparfosafó sódico, ácido esparfósico, esparsomicina, espicamicina D, hidroclicloruro de espirogermanio, espiromustina, espiroplatino, esplenopentina, espongistatina 1, escualamina, inhibidor de las células madre, inhibidores de la división de las células madre, estipiamida, estreptonigrina, estreptozocina, inhibidores de estromelina, sulfinosina, sulofenur, antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo, suradista, suramina, swainsonina, glucosaminoglucanos sintéticos, talisomicina, talimustina, metyoduro de tamoxifeno, tauromustina, tazaroteno, tecogalano de sodio, tegafur, telurapirilio, inhibidores de la telomerasa, hidroclicloruro de teloxantrona, temoporfina, temozolomida, tenipósido, teroxirona, testolactona, tetraclorodecaóxido, tetrazomina, taliblastina, talidomida, tiampirina, tiocoralina, tioguanina, tiotepa, trombopoyetina, imitador de la trombopoyetina, timalfasina, agonista del receptor de timopoyetina, timotrinano, tiotropina, tiazofurina, etiopurpurina de estaño y etilo, tirapazamina, dicloruro de titanoceno, hidroclicloruro de topotecán, topsentina, toremifeno, citrato de toremifeno, factor de células madre totipotentes, inhibidores de la traducción, acetato de trestolona, tretinoína, triacetiluridina, tricitribina, fosfato de tricitribina, trimetrexato, glucuronato de trimetrexato, triptorelina, tropisetron, hidroclicloruro de tubulozol, turosterida, inhibidores de tirosina cinasa, tirfostinas, inhibidores de UBC, ubenimex, uramustina, uredepa, factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital, antagonistas del receptor de la urocinasa, vaporeotida, variolina B, velaresol, veramina, verdinas, verteporfina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vindesina, sulfato de vindesina, sulfato de vinepidina, sulfato de vinglicinato, sulfato de vinleurosina, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, sulfato de vinrosidina, vinxaltina, sulfato de vinzolidina, vitaxina, vorozol, zanoterona, zeniplatino, zilascorb, zinostatina, estimalámero de zinostatina e hidroclicloruro de zorubicina.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un antiepiléptico. Los antiepilépticos idóneos incluyen, sin limitación, carbamazepina, etosuximida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sodio, acetazolamida, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, perampamel, fenofarbital, fenitoína, piracetam, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, estiripentol, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida.

En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es un antidepresivo o un antipsicótico. Los antidepresivos o antipsicóticos idóneos incluyen, sin limitación, aripiprazol, clorpromazina, clozapina, flufenazina (sólo el genérico),

- haloperidol, iloperidona, loxapina, molindona, olanzapina, paliperidona, perfenazina (sólo el genérico), pimozida (para el síndrome de Tourette), quetiapina, risperidona, tioridazina (sólo el genérico), tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, desvenlafaxina, doxepina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, pamoato de imipramina, isocarboxazida, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, mesilato de paroxetina, fenelzina, protriptilina, selegilina, sertralina, tranilcipromina, trazodone, trimipramina, venlafaxina, carbamazepina, valproato semisódico, gabapentina, lamotrigina, carbonato de litio, citrato de litio, oxcarbazepina, topiramato, alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, oxazepam, anfetamina, atomoxetina, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, guanfacina, dimesilato de lisdexanfetamina, metanfetamina y metilfenidato.
- En determinadas realizaciones, el agente terapéutico es abilify (aripiprazol), abraxano (partículas con paclitaxel fijado a proteínas para la suspensión inyectable), abreva (docosanol), abstral (comprimidos sublinguales de fentanilo), acolato, acolato, acretropina (original de rDNA de somatropina), aciphex (rabeprazol sódico), actemra (tocilizumab), actemra (tocilizumab), actiq, activella (estradiol/acetato de noretindrona) en comprimidos, actonel, actoplus met (hidrocloruro de pioglitazona e hidrocloruro de metformina), actos, acular (solución oftálmica de ketorolaco trometamina) al 0,5%, acular (solución oftálmica de ketorolaco trometamina) al 0,5%, acuvail (ketorolaco trometamina), aciclovir en cápsulas, adcirca (tadalafilo), adcretris (brentuximab vedotina), adderall (sales mixtas de anfetamina de una sola entidad), adderall xr, advicor (niacina/lovastatina de liberación prolongada), afinitor (everólimus), afinitor (everólimus), afinitor (everólimus), afinitor (everólimus), agenerase (amprenavir), aggrenox, agrylin (hidrocloruro de anagrelida), agrylin (hidrocloruro de anagrelida), ak-con-a (nafazolina oftálmica), akten (hidrocloruro de lidocaína), alamast, albenza (albendazol), aldara (imiquimod), aldurazyme (laronidasa), alesse (comprimidos de 100 mcg de levonorgestrel/20 mcg de etinilestradiol), alimta (pemetrexed para inyección), alinia (nitazoxanida), allegra (hidrocloruro de fexofenadina), allegra-d, alora, aloxi (palonosetrón), alphagan (brimonidina), factor IX de coagulación alfanina sd (humano), alrex, altabax (retapamulina), altacor (lovastatina) en comprimidos de liberación prolongada, alvesco (ciclesonida), amaryl (glimepirida), amerge, amevive (alefacept), amitiza (lubiprostona), amoxil (amoxicilina), ampyra (dalfampridina), amrix (liberación prolongada de hidrocloruro de ciclobenzaprina), amturnide (aliskirén + amlodipino + hidroclorotiazida), androderm (sistema transdérmico de testosterona), androdel testosterona en gel, ensayo aneuvysion, anexsia, angiomax (bivalirudina), antizol para inyección, anturol (oxibutinina) en gel, anzemet, anzemet, aphtasol, aplenzin (hidrobromuro de bupropión), apokyn (hidrocloruro de apomorfina), aphtasol (amlexanox), aptivus (tipranavir), aptivus (tipranavir), arava, arcapta (polvo de inhalación de maleato de indacaterol), aredia (pamidronato disódico para inyección), arestin (hidrocloruro de minociclina), argatrobán para inyección, aricept (hidrocloruro de donepezilo), arimidex (anastrozol), arixtra, aromasin en comprimidos, arranon (nelarabina), arthrotec, arzerra (ofatumumab), asacol (mesalamina), astelin en pulverizador nasal, astepro (pulverizador nasal de hidrocloruro de azelastina), atacand (candesartán cilexetilo), atacand (candesartán cilexetilo), atacand de atracurio para inyección, atridox, atridox, atrovent (bromuro de ipratropio), atryn (polvo liofilizado de antitrombina recombinante para reconstitución), aubagio (teriflunomida), augmentine (amoxicilina/clavulanato), avandamet (maleato de rosiglitazona e hidrocloruro de metformina), avandia (maleato de rosiglitazona), avastin (bevacizumab), avastin (bevacizumab), avelox i.v. (hidrocloruro de moxifloxacino), avinza (sulfato de morfina), avita en gel, avita en gel, avonex (interferón β 1-a), axert (maleato de almotriptán) en comprimidos, axid ar (nizatidina), axona (caprilideno), azasite (azitromicina), azmacort (acetonuro de triamcinolona) en aerosol para inhalación, azor (besilato de amlodipino; olmesartán medoxomilo), azulfidina en-tabs en comprimidos (comprimidos de liberación retardada de sulfasalazina, Farmacopea de los EE. UU.), bactroban en crema, bactroban nasal al 2% (ungüento de mupirocina de calcio), banzel (rufinamida), baraclude (entecavir), baycol (cerivastatina de sodio), aspirina de concentración extra de Bayer, belviq (hidrocloruro de lorcaserina), benefix (factor IX de coagulación (recombinante)), benefix (factor IX de coagulación (recombinante)), benicar, benlysta (belimumab), benzamicina (gel tópico con peróxido de benzóilo al 5% y eritromicina al 3%), bepreve (solución oftálmica de besilato de bepotaína), berinert (inhibidor de la esterasa c1 (de humano)), besivance (suspensión oftálmica de besifloxacino), betaxon, bextra, bexxar, biaxin xl (comprimidos de liberación prolongada de claritromicina), bidil (dinitrato de isosorbida/hidrocloruro de hidrazalina), bio-t-gel (gel de testosterona), boniva (ibandronato), bosulif (bosutinib), botox (onabotulinotóxina), botox (onabotulinotóxina), botox cosmético (toxina butilínica de tipo a), bravelle (urofolitropina para inyección, purificada), breathe right, brilinta (ticagrelor), bromfenac, brovana (tartrato de arformoterol), solución de irrigación estéril bss, busulflex, sistema transdérmico butrans (buprenorfina), byetta (exenatida), caduet (amlodipino/atorvastatina), cafcit para inyección, cambia (diclofenaco de potasio para solución oral), campath, campostar, campral (acamprosato de calcio), camptosar, canasa (mesalamina), candidas, captopril e hidroclorotiazida, captopril e hidroclorotiazida, carbaglu (ácido carglúmico), carbatrol, cardizem (r) (hidrocloruro de diltiazem para inyección), monvial (r), carrington en parches, caverject (alprostadil), cayston (aztreonam para solución de inhalación), cea-scan, cedax (ceftibuteno), cefazolina y dextrosa Farmacopea de los EE. UU., ceftin (cefuroxima axetilo), celexa, cellcept, cenestin, cenestin, cernevit, cervarix [vacuna bivalente contra el papilomavirus de humano (tipos 16 y 18), recombinante], cetrotide, chantix (vareniclina), advil de niños (ibuprofeno pediátrico), motrin para resfriados de niños, chloraprep (gluconato de clorhexidina), cialis (tadalafilo), solución oral de hidrocloruro de cimetadina 300 mg/5 ml, solución oral de hidrocloruro de cimetidina, solución oral de hidrocloruro de cimetidina, cimzia (certolizumab pegol), cimzia (certolizumab pegol), cinryze (inhibidor de c1 (de humano)), cipro (hidrocloruro de ciprofloxacino), cipro (hidrocloruro de ciprofloxacino), cipro (ciprofloxacino) i.v. y cipro (hidrocloruro de ciprofloxacino) en comprimidos, clarinex, claritromicina (biaxina), claritine reditabs (comprimido que se desintegra rápidamente con 10 mg de loratadina), claritine jarabe (loratadina), claritine-d en comprimidos de liberación prolongada durante 24 horas (10 mg de loratadina, 240 mg de sulfato de

pseudoefedrina), jarabe de fumarato de clemastina, cleocin (fosfato de clindamicina), cleocin (fosfato de clindamicina), clindamicina, cleviprex (clevodipina), climara, gel tópico de fosfato de clindamicina, solución tópica de fosfato de clindamicina al 1% Farmacopea de los EE. UU., clolar (clofarabina), hidrocloreto de clomipramina, clonazepam, coartem (artemeter/lumefantrina), colazal (balsalazida disódica), colcrys (colchicina), combivir, completra (emtricitabina/rilpivirina/fumarato de tenofovir disoproxil), comtan, concerta, condylox en gel al 0,5% (pokoflo), confide, copaxone, corlopam, convert para inyección (inyección de fumarato de ibutilida), cosopt, covera-hs (verapamilo), crestor (rosuvastatina de calcio), crinona al 8% (gel de progesterona), crivivan (sulfato de indinavir), curosurf, cuvpasa (glucopirrolato), cicloset, mesilato de bromocriptina, cylert, cymbalta (duloxetine), cysaran (hidrocloreto de cisteamina), dacogen (decitabina), daliresp (roflumilast), daptacel, degarelix (degarelix para inyección), dentipatch (sistema de administración transoral de lidocaína), depakote (valproato semisódico), depakote (valproato semisódico), depakote er (valproato semisódico), dermagraft-tc, acetato de desmopresina (ddavp), acetato de desmopresina (ddavp), desonate (desonida), detrol (tartrato de tolterodina), detrol la (tartrato de tolterodina), differin (gel de adapaleno) en gel, 0,1%, difucid (fidaxomicina), hidrocloreto de diltiazem, cápsulas de liberación prolongada, diovan (valsartán), diovan (valsartán), diovan hct (valsartán), ditropan xl (cloruro de oixibutinina), ditropan xl (cloruro de oixibutinina), doribax (doripenem), dostinex en comprimidos (comprimidos de cabergolina), doxil (inyección de liposomas con hidrocloreto de doxorubicina), droxia, duexis (ibuprofeno y famotidina), dulera (furoato de mometasona + fumarato de formoterol dihidrato), duoneb (sulfato de albuterol y bromuro de ipratropio), durezol (difluprednato), dutasteride, dymista (hidrocloreto deazelastina y propionato de fluticasona), dynabac, dynacirc cr, edarbi (azilsartán medoxomilo), edarbyclor (azilsartán medoxomilo y clortalidona), edex, edluar (tartrato de zolpidem), edurant (rilpivirina), effexor (hidrocloreto de venlafaxina), effexor xr (hidrocloreto de venlafaxina), efient (prasugrel), egrifta (tesamorelina para inyección), elaprase (idursulfasa), elelyso (taliglucerasa α), elestrin (gel de estradiol), elidel, eligard (leuporelina), elitek (rasburicasa), ella (acetato de ulipristal), ellence, elliotts b en solución (inyección intratecal tamponada con electrolitos/dextrosa), elmiron (pentosano polisulfato de sodio), eloxatin (oxaliplatino/5-fluorouracilo/leucovorina), embeda (sulfato de morfina e hidrocloreto de naltrexona), emend (aprepitant), enbrel (etanercept), entereg (alvimopán), entocort ec (budesónida), epivir (lamivudina), epivir (lamivudina), eraxis (anidulafungina), erbitux (cetuximab), erivedge (vismodegib), erwinaze (asparaginasa de *Chrysanthei erwinia*), esclim, estradiol en comprimidos, estradiol en comprimidos, sistema transdérmico de estradiol, estratab (0,3 mg), estrogel (gel de estradiol al 0.06%), estrostep (acetato de noretindrona y etinilestradiol), estrostep (acetato de noretindrona y etinilestradiol), ethylol (amifostina), ethylol (amifostina), etodolaco, etodolaco, etodolaco, eulexin (flutamida), evamist (estradiol), evista (hidrocloreto de raloxifeno), evista (hidrocloreto de raloxifeno), evista (hidrocloreto de raloxifeno), evoxac, exalgo (hidrocloreto de hidromorfona) de liberación prolongada, excedrin migraña, exelon (tartrato de rivastigmina), exelon (tartrato de rivastigmina), exparel (suspensión inyectable de liposomas de bupivacaína), extavia (interferón β -1b), extina (ketoconazol), eylea (aflibercept), fabrazyme (agalsidasa β), famvir (famciclovir), famvir (famciclovir), fanapt (iloperidona), faslodex (fulvestrant), femara (letrozol), femhrt en comprimidos, fempatch, femstat 3 (nitrato de butoconazol al 2%), femstat one, fenofibrato, feraheme (ferumoxitol), feridex i.v., feriprox (deferiprona), ferrlecit, fertinex (urofolitropina para inyección, purificada), finacea (ácido azelaico) en gel, 15%, finevin, firazyr (icatibant), flagyl er, flomax, flonase en pulverizador nasal, flovent rotadisk, floxin ótico, floxin en comprimidos (comprimidos de ofloxacina), flumist (vacuna del virus de la gripe), fluzone sin conservantes, focalin (hidrocloreto de dexmetilfenidato), follistim (tm) (folitropina β para inyección), folotylin (inyección de pralatrexato), foradil en aerosol (polvo para inhalación de fumarato de formoterol), forteo (teriparatida), fortesta (gel de testosterona), fortovasa, fosamax (alendronato de sodio), fosrenol, carbonato de lantano, fragmin, frova (succinato de frovatriptán), fusilev (levoleucovorina), fuzeon (enfuvirtida), galzin (acetato de zinc), gardasil [vacuna recombinante cuativalente del papilomavirus humano (tipos 6, 11, 16, 18)], gastrocrom (cromolina de sodio) como concentrado oral, gastromark, gelnique (cloruro de oixibutinina), gemzar (hidrocloreto de gemcitabina), gemzar (hidrocloreto de gemcitabina), parche de nicotina transdérmico genérico, genotropin (somatotropina) para inyección, genotropin (somatotropina) en polvo liofilizado, geodon (mesilato de ziprasidona), geref (acetato de sermorelina para inyección), gilenya (fingolimod), gleevec (mesilato de imatinib), gleevec (mesilato de imatinib), gliadel wafer (polifeprosán 20 con implante de carmustina), comprimidos de glipizida, glucagón, glucagón, comprimidos de glibenclamida, comprimidos de glibenclamida, comprimidos de glibenclamida, glyset (miglitol), gonal-f (folitropina α para inyección), gralise (gabapentina), halaven (mesilato de eribulina), havrix, hectorol (doxercalciferol) para inyección, hepsara (adefovir dipivoxilo), herceptin, herceptin (trastuzumab), hiberix (vacuna con el conjugado *Hemophilus b*; conjugado toxoide del tétanos), horizant (gabapentina enacarbilol), horizant (gabapentina enacarbilol), humalog (insulina lispro), humatrope (somatotropina [origen de rDNA] para inyección), humira (adalimumab), hycamtin (hidrocloreto de topotecán), hycamtin (hidrocloreto de topotecán), iamin, ilaris (canakinumab), imagent (microesferas lipídicas de perflorano), imitrex (sumatriptán) en inyección y comprimidos, imitrex (sumatriptán) en pulverizador nasal, incivek (telaprevir), increlex (mecasermina), infanrix (vacuna absorbida de toxoides del tétanos y de la difteria, y tosferina acelular), infasurf, infergen (interferón alfacon-1), prueba informativa del cáncer de mama her-2/neu, inlyta (axitinib), innohep (tinzaparina sódica) inyectable, inspra (comprimidos de eplerenona), integrilin, intelence (etravirina), intermezzo (comprimido sublingual de tartrato de zolpidem), tratamiento de control de la continencia con interstim, intron a (interferón α -2b, recombinante), intron a (interferón α -2b, recombinante), intrón a (interferón α -2b, recombinante), intuniv (liberación prolongada de guanfacina), invanz, invega (paliperidona), invirasa (saquinavir), iontoacaína, iressa (gefitinib), isentress (raltegravir), istodax (romidepsina), ivyblock, ixempra (ixabepilona), ixiaro (vacuna de la encefalitis japonesa, inactivada, adsorbida), jakafi (ruxolitinib), jalyn (dutasterida + tamsulosina), januvia (fosfato de sitagliptina), jentadueto (linagliptina más hidrocloreto de metformina), jevtana (cabazitaxel), juvisync (sitagliptina y simvastatina), kadian, kalbitor (ecalantida), kaletra en cápsulas y solución oral, kalydeco

(ivacaftor), kapvay (hidrocloruro de clonidina), keppra, ketek (telitromicina), ketoprofeno, kineret, klaron (loción de sulfacetamida de sodio) en loción, 10%, kogenate fs (factor recombinante antihemofílico), korlim (mifepristona), krystexxa (pegloticasa), kuan (dihidrocloruro de sapropterina), kyprolis (carfilzomib), kytril (granisetron) en solución, kytril (granisetron) en comprimidos, lamictal (lamotrigina) en comprimidos dispersables y masticables, lamictal (lamotrigina) en comprimidos dispersables y masticables, lamisil (hidrocloruro de terbinafina) en gel dérmico, 1%, lamisil (hidrocloruro de terbinafina) en solución, 1%, lamisil (hidrocloruro de terbinafina) en comprimidos, lamisil en solución, 1%, lantus (inyección de insulina glargina [origen de rDNA]), lantus (inyección de insulina glargina [origen de rDNA]), latuda (lurasidona), laviv (azficel-t), lazanda (citrato de fentanilo) en pulverizador nasal, lescol (fluvastatina de sodio), lescol (fluvastatina de sodio) en cápsulas, rx, lescol xl (fluvastatina de sodio) en comprimidos, liberación prolongada, letairis (ambrisentan), leukine (sargramostim), leukine (sargramostim), levaquin, levitra (vardenafil), levo-t (levotiroxina sódica), levoxyl, lexapro (oxalato de escitalopram), lexiva (fosamprenavir de calcio), lexxel (maleato de enalapril-felodipino er), lidoderm parches (parche de lidocaína al 5%), linzess (linaclotida), lipitor (atorvastatina de calcio), lithobid (carbonato de litio), livalo (pitavastatina), lodine (etodolaco), lodine xl (etodolaco), lodine xl (etodolaco), lotemax, lotrisona (clotrimazol/dipropionato de betametasona) en loción, lotronex (hidrocloruro de alosetron) en comprimidos, lovenox (enoxaparina de sodio) para inyección, lovenox (enoxaparina de sodio) para inyección, lucentis (inyección de ranibizumab), lucentis (ranibizumab), lumigan (solución oftálmica de bimatoprost), lunesta (eszopiclona), lupron de efecto prolongado (acetato de leuprolida para suspensión de efecto prolongado), lupron de efecto prolongado (acetato de leuprolida para suspensión de efecto prolongado), lusedra (fospropofol disódico), lustra, luvox (maleato de fluvoxamina), luxiq (valerato de betametasona) en espuma, lyrica (pregabalina), lyrica (pregabalina), lysteda (ácido tranexámico), macugen (pegaptanib), malarone (atovacuna; hidrocloruro de proguanilo) en comprimidos, malarone (atovacuna; hidrocloruro de proguanilo) en comprimidos, marplan en comprimidos, marqibo (inyección de liposomas de sulfato de vincristina), mavik (trandolapril), maxalt, mentax (crema de hidrocloruro de butenafina al 1%), mentax (crema de hidrocloruro de butenafina al 1%), mentax (crema de hidrocloruro de butenafina al 1%), menveo (vacuna de la meningitis), meridia, merrem i.v. (meropenem), mesnex, metadate cd, metaglip (glipizida/hidrocloruro de metformina), solución para inhalación de sulfato de metaproterol, 5%, metozolv odt (hidrocloruro de metoclopramida), metrolotion, mevacor (lovastatina) en comprimidos, miacalcina (calcitonina-salmón) en pulverizador nasal, micardis (telmisartán), micardis hct (telmisartán y hidroclorotiazida), microzide (hidroclorotiazida), migranal, solución tópica de minoxidilo al 2% para mujeres, prueba de la miraluma, mirapex, mircera (metoxipolietilenglicol-epoyetina β), mircette, mirena (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel), mobic (meloxicam) en comprimidos, monistat 3 (nitrato de miconazol), monistat 3 (nitrato de miconazol), monurol, moxatag (amoxicilina), mozobil (plerixa para inyección), multa (dronedarona), musa, mylotarg (gemtuzumab ozogamicina), myobloc, myozyme (alglucosidasa α), myrbetriq (mirabegron), naglazyme (galsulfasa), comprimidos de hidrocloruro de naltrexona, namenda (hidrocloruro de memantina), naprelan (naproxeno sódico), nasacort aq (acetónido de triamcinolona) en pulverizador nasal, nasacort aq (acetónido de triamcinolona) en pulverizador nasal, nasalacrom en pulverizador nasal, nasobal gel (cianocobalamina, Farmacopea de los EE. UU.), nasonex en pulverizador nasal, natazia (valerato de estradiol + dienogest), natazia (valerato de estradiol y valerato de estradiol/dienogest), natreco (nesiritida), neulasta, neumega, neupogen, neupro (sistema transdérmico de rotigotina), neupro (rotigotina), neurontin (gabapentina), neurontin (gabapentina) en solución oral, neurontin (gabapentina) en solución oral, neutroval (tbo-filgrastim), nexavar (sorafenib), nexium (esomeprazol de magnesio), niaspan, nicoderm cq, nicorette (polacrilex con nicotina), nicotrol en pulverizador nasal, nicotrol en parche transdérmico, nitrostat (nitroglicerina) en comprimidos, nolvadex, norco en comprimidos (bitartrato de hidrocodona/paracetamol 10 mg/325 mg), norditropin (somatropina [origen de rDNA] para inyección), noritate, normiflo, norvir (ritonavir), novantrone (hidrocloruro de mitoxantrona), novolog (insulina asparta), novolog en mezcla 70/30, novothyrox (levotiroxina de sodio), noxafil (posaconazol), nplate (romiplostim), nycynta (tapentadol), nuedexta (hidrobromuro de dextrometorfano y sulfato de quinidina), nulojix (belatacept), nutropin (somatropina-origen de rDNA), nutropina (somatropina-origen de rDNA), nuvaring, nuvigil (armodafinilo), ocuflox (solución oftálmica de ofloxacina) al 0,3%, ocuhist, olectro (hidrocloruro de trazodona), omnicef, omontys (peginesatida), onfi (clobazam), onglyza (saxagliptina), onsolis (fentanilo yugal), cytovene oral, oravig (miconazol), orencia (abatacept), orencia (abatacept), orfadin (nitisinona), orto evra, orto tri-ciclen (norgestinato/ etinilestradiol) en comprimidos, orto-prefest, osmocyte en vendas con almohadilla para heridas, ovidrel (gonadotropina, recombinante humana coriónica), oxepta (hidrocloruro de oxicodona), oxicodona y aspirina, oxicodona con paracetamol 5 mg/325 mg, oxycontin (liberación controlada de hidrocloruro de oxicodona), oxytrol (sistema transdérmico de oxibutinina), ozurdex (dexametasona), pancreaze (pancrelipasa), panretin en gel, patanasa (hidrocloruro de olopatadina), paxil (hidrocloruro de paroxetina), paxil cr (hidrocloruro de paroxetina), paxil cr (hidrocloruro de paroxetina), pediaxix vacuna, peg-intron (peginterferón α -2b), pegasys (peginterferón α -2a), pennsaid (solución tópica de diclofenaco de sodio), pentoxifylline, pepcid completo, periostat (hclato de dexidociclina), periostat (hclato de dexidociclina), perjeta (pertuzumab), phoslo, terapia fotodinámica, photofrin, picato (mebutato de ingenol) en gel, pindolol, plavix (bisulfato de clopidogrel), plavix (bisulfato de clopidogrel), plenaxis (abarelix para suspensión inyectable), posicor, potiga (ezogabina), pradaxa (mesilato de etexilato de dabigatran), pramipexol, prandin, pravachol (pravastatina sódica), pravachol (pravastatina sódica), precose (acarbose), premarin (estrógenos conjugados), prempo, prempo y prempo (comprimidos de estrógenos/acetato de medroxiprogesterona conjugados), prevacid(r) (lansoprazol), preven; kit anticonceptivo de emergencia, prevnar 13 (vacuna del conjugado pneumocócico-13valente), prevpac, prevpac, prezista (darunavir), priftin, prilosec (omeprazol), prilosec (omeprazol), prilosec (omeprazol), politerapia de prilosec (omeprazol)/biaxin (claritromicina), prinivil o zestril (lisinopril), proamatine (midodrina), procanbid (comprimidos de liberación prolongada de hidrocloruro de procainamida), procloroperazina, procloroperazina, prograf, proleukin, prolia (denosumab), promacta (eltrombopag), prometrium, prometrium, propecia, proscar, protonix

(pantoprazol sódico) en comprimidos de liberación retardada, protonix (pantoprazol sódico) en comprimidos de liberación retardada, protonix (pantoprazol sódico) en formulación intravenosa, protopic (tacrólimus) en ungüento, provenge (sipuleucel-t), proventil hfa en aerosol para inhalación, prozac semanalmente (hidrocloruro de fluoxetina), pulmozyme (dornasa α), pulmozyme (dornasa α), qnasl (dipropionato de beclometasona) en aerosol nasal, qsymia (fentermina + topiramato de liberación prolongada), quadramet (inyección de samario Sm 153 leixidronam), quillivant xr (hidrocloruro de metilfenidato), quixin (levofloxacino), quenza (capsaicina), qvar (dipropionato de beclometasona), ranexa (ranolazina), ranitidina en cápsulas, ranitidina en comprimidos, rapamune (sirólimus) en solución oral, rapamune (sirólimus) en comprimidos, raplon, raxar (grefaploxacino), rayos (prednisona) en comprimidos de liberación retardada, rebetol (ribavirina), politerapia rebetron (tm), rebif (interferón β -1a), reclast (ácido zoledrónico), reclast (ácido zoledrónico), reactiv (nitroglicerina) en ungüento al 0,4%, redux (hidrocloruro de dexfenfluramina), refludan, regranex (becaplermina) en gel, relenza, relpax (hidrobromuro de eletriptán), remeron (mirtazapina), remeron soltab (mirtazapina), remicade (infiximab), remicade (infiximab), reminyl (hidrobromuro de galantamina), remodulin (treprostínilo), renagel (hidrocloruro de sevelámero), renagel (hidrocloruro de sevelámero), renagelrenagel (hidrocloruro de sevelámero), renova (crema emoliente de tretinoína), renvela (carbonato de sevelámero), reopro, repronex (menotropinas para inyección, Farmacopea de los EE. UU.), requip (hidrocloruro de ropinirol), rescriptor (comprimidos de mesilato de delavirdina) en comprimidos, rescula (solución oftálmica de unoprostona isopropilo) al 0,15%, respigam (intravenosa de globulina inmunitaria del virus sincitial respiratorio), restasis (emulsión oftálmica de ciclosporina), retavase (reteplasa), retin-a micro (gel de tretinoína) en microesferas, 0,1%, revlimid (lenalidomida), reyataz (sulfato de atazanavir), rinocort en pulverizador nasal de agua, rid mousse, rilutek (riluzol), risperdal en formulación oral, ritalin la (hidrocloruro de metilfenidato), rituxan, rocephin, rocephin, rotarix (vacuna de rotavirus, viva, oral), rotateq (vacuna de rotavirus, pentavalente oral viva), rozerem (ramelteón), rythmol, sabril (vigabatrina), saizen, salagen en comprimidos, samsca (tolvaptán), sanctura (cloruro de trosipio), sancuso (granisetron), saphris (asenapina), savella (hidrocloruro de milnaciprán), sclerosol en aerosol intrapleural, seasonale, lo seasonale, seasonique (etinilestradiol + levonorgestrel), secreffo (secretina), selegiline en comprimidos, almohadilla de autoexploración de la mama, selzentry (maraviroc), sensipar (cinacalcet), seprafilm, serevent, seroquel (r) (fumarato de quetiapina) en comprimidos, silenor (doxepina), simponi (golimumab), simulect, singulair, skelid (tiludronato disódico), crema de reducción de la exposición de la piel ante armas químicas (serpacwa), sklice (ivermectina) en loción, soliris (eculizumab), soliris (eculizumab), somatulie de efecto prolongado (acetato de lanreotida), somavert (pegvisomant), sonata, spectracef, spiriva handihaler (bromuro de tiotropio), sporanox (itraconazol), sprix (ketorolaco trometamina), sprycel (dasatinib), stavzor (liberación retardada de ácido valproico), stelara (ustekinumab), stendra (avanafil), stendra (avanafil), stivarga (regorafenib), strattera (hidrocloruro de atomoxetina), stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, fumarato de tenofovir disoproxil), stromectol (ivermectina), subsys (pulverizador sublingual de fentanilo), subutex/suboxone (buprenorfina/naloxona), sulfamylon, supartz, supprelin la (acetato de histrelina), surfaxin (lucinafant), sustiva, sutent (malato de sunitinib), sutent (sunitinib), sylatron (peginterferón α -2b), symlin (pramlintida), synagis, synercid i.v., synthroid (levotiroxina de sodio), synvisc, synvisc-one (hilán gf 20), cápsula de tamiflu, tarceva (erlotinib, osi 774), tasigna (hidrocloruro de nilotinib monohidrato), tasmir, teflaro (ceftriaxona), tazorac (fumarato de clemastina), tavis (fumarato de clemastina), taxol, taxotere (docetaxel), tazorac en gel tópico, teczem (maleato de enalapril/malato de diltiazem), teflaro (ceftriaxona fosamilo), tegretol (carbamazepina), tegretol xr (carbamazepina), tekamlo (aliskireno + amlodipino), tektura (aliskireno), temodar, tequin, testim, testoderm tts ciii, teveten (mesilato de eprosartán más hidroclorotiazida), teveten (mesilato de eprosartán), thalomid, tiazac (hidrocloruro de diltiazem), tiazac (hidrocloruro de diltiazem), tiazac (hidrocloruro de diltiazem), tikosyn en cápsulas, tilade (nedocromilo de sodio), tilade (nedocromilo de sodio), tilade (nedocromilo de sodio), timentin, timentin, tindamax, tinidazol, tobi, tolmetina sódica, topamax (topiramato), topamax (topiramato), topol-xl (succinato de metoprolol), torisel (temsirolimus), toviaz (fumarato de fesoterodina), tracleer (bosentán), tradjenta (linagliptina), travatan (solución oftálmica de travoprost), trazadone 150 mg, treanda (hidrocloruro de bendamustina), trelstar de efecto prolongado (pamoato de triptorelina), trelstar la (pamoato de triptorelina), pulverizador tri-nasal (pulverizador de acetónido de triamcinolona), tribenzor (olmesartán medoxomilo + amlodipino + hidroclorotiazida), tricar (fenofibrato), tricar (fenofibrato), tripleptal (oxcarbazepina) en comprimidos, trilipix (ácido fenofíbrico), tripedia (vacuna absorbida de toxoides del tétanos y de la difteria, y tosferina acelular), trisenox (tríóxido arsénico), trivagizol 3 (clotrimazol) en crema vaginal, trivora-21 y trivora-28, trizivir (sulfato de abacavir; lamivudina; zidovudina azt) en comprimidos, trovan, tudorza pressair (polvo para inhalación de bromuro de aclidinio), twinrix, tygacil (tigeciclina), tykerb (lapatinib), tysabri (natalizumab), tysabri (natalizumab), tyvaso (treprostínilo), tyzeka (telbivudina), uloric (febuxostat), ultracet (paracetamol e hidrocloruro de tramadol), ultraject, ultresa (pancrelipasa) en cápsulas de liberación retardada, uroxatral (comprimidos de liberación prolongada de hidrocloruro de alfuzosina), urso, uvadex en solución estéril, valcyte (hidrocloruro de valganciclovir), valstar, valtrex (hidrocloruro de valaciclovir), vancenase aq 84 mcg cantidad doble, vanceril 84 mcg cantidad doble (dipropionato de beclometasona. 84 mcg) en aerosol para inhalación, vandetanib (vandetanib), vaprisol (conivaptán), vascepa (icosapento etilo), vectibix (panitumumab), velcade (bortezomib), veltin (fosfato de clindamicina y tretinoína), venofer (inyección de sacarosa férrica), ventolín hfa (aerosol para inhalación de sulfato de albuterol), veramyst (furoato de fluticasona), verapamilo, verdeso (desonida), veregen (kunecatequinas), versed (hidrocloruro de midazolam), vesicare (succinato de solifenacino), vfend (voriconazol), viadur (implante de leuproleína), viagra, vibativ (telavancina), victoza (liraglutida), victrelis (boceprevir), vidaza (azacitidina), videx (didanosina), viibryd (hidrocloruro de vilazodona), vimovo (naproxeno + esomeprazol), vimpat (lacosamida), viokace (pancrelipasa) en comprimidos, vioxx (rofecoxib), viracept (mesilato de nelfinavir), viramune (nevirapina), viread (fumarato de tenofovir disoproxil), viread (fumarato de tenofovir disoproxil), viroptic, visicol en comprimidos, visipaque (iodixanol), vistide (cidofovir), vistide (cidofovir), visudyne (verteporfina para inyección), vitrasert en implante, vitravene en inyecciones, vivelle (sistema transdérmico de estradiol), vivelle

(sistema transdérmico de estradiol), vivelle-efecto prolongado (sistema transdérmico de estradiol), vivitrol (naltrexona para suspensión inyectable de liberación prolongada), vivitrol (naltrexona para suspensión inyectable de liberación prolongada), voraxaze (glucarpidasa), votrient (pazopanib), votrient (pazopanib), vpriv (velaglucerasa α para inyección), vyvanse (dimesilato de lisdexanfetamina), warfarina sódica en comprimidos, welchol (hidrocloruro de colesevelam), dispositivo confirmatorio de análisis de inmunotransferencia, wilate (factor de von Willebrand/complejo del factor VIII de coagulación (de humano), xalkori (crizotinib), xarelto (rivaroxabán), xarelto (rivaroxabán), xeloda, xeloda, xenazine (tetrabenazina), xenical/orlistat en cápsulas, xeomin (incobotulinotoxina), xgeva (denosumab), xiaflex (colagenasa de *Clostridium histolyticum*), xifaxan (rifaximina), xifaxan (rifaximina), xigris (drotrecogina α [activada]), xolair (omalizumab), xopenex, xtandi (enzalutamida), xyrem (oxibato de sodio), xyzal (dihidrocloruro de levocetirizina), yasmin (drospirenona/etinilestradiol), yervoy (ipilimumab), zaditor, zagam (esparfloxacin) en comprimidos, zaltrap (ziv-aflibercept), zanaflex (hidrocloruro de tizanidina), zantac 75 efferdose, zelboraf (vemurafenib), zelnorm (maleato de tegaserod) en comprimidos, zelnorm (maleato de tegaserod) en comprimidos, zemaira (inhibidor de la proteinasa α 1), zemplar, zenapax, zenpep (pancrelipasa), zerit (estavudina), zerit (estavudina), zevalin (ibritumomab tiuxetán), zingo (hidrocloruro de lidocaína monohidrato), zioptan (solución oftálmica de tafluprost), ziprasidona (hidrocloruro de ziprasidona), zipso (diclofenaco potásico), zirgan (gel oftálmico de ganciclovir), zithromax (azitromicina), zocor, zofran, zofran, zoladex (implante de acetato de goserelina de 10,8 mg), zoloft (hidrocloruro de sertralina), zoloft (hidrocloruro de sertralina), zoloft (hidrocloruro de sertralina), zometa (ácido zoledrónico), zometa (ácido zoledrónico), zomig (zolmitriptán), zomig (zolmitriptán), zonegrán (zonisamida) en cápsulas, zortress (everólimus), zosyn (piperacilina sódica/tazobactam sódico estériles), zuplenz (película soluble oral de ondansetrón), zyban en comprimidos de liberación prolongada, zyclara (imiquimod), zyflo (zileutón), zymaxid (solución oftálmica de gatifloxacin), ziprexa, zyrtec (hidrocloruro de cetirizina), y zytiga (acetato de abiraterona).

Administración

La coadministración de un agente terapéutico (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasas) y las composiciones descritas en la presente memoria que comprenden uno o varios inhibidores de eflujo (p. ej., inhibidores de BCRP y/o P-GP) puede ser simultáneas o secuenciales.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasa) y la composición inhibidora de eflujo se administran a un sujeto mamífero (p. ej., humano) simultáneamente. La administración de un agente terapéutico (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasas) y la composición inhibidora de eflujo pueden ser mediante la administración simultánea de una sola formulación (p. ej., una formulación que comprende uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP) o de formulaciones independientes (p. ej., una primera formulación que incluye uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y una segunda formulación que incluye uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP).

La coadministración no requiere la administración simultánea de los agentes terapéuticos, si la pauta de su administración es de tal manera que las actividades farmacológicas del agente terapéutico y la composición inhibidora de eflujo se solapan en el tiempo, por lo que ejercen un efecto terapéutico combinado. Por ejemplo, el agente terapéutico y la composición inhibidora de eflujo se pueden administrar secuencialmente. La terminología «secuencialmente» tal y como se emplea en esta memoria significa que el agente terapéutico y la composición inhibidora de eflujo se administran con una separación de tiempo de más de aproximadamente 60 minutos. Por ejemplo, el tiempo entre la administración secuencial del uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP puede ser quedar espaciado en más de 60 minutos, en más de 2 horas, en más de 5 horas, en más de 10 horas, en más de 1 día, en más de 2 días, en más de 3 días o en más de 1 semana. Los tiempos óptimos de administración dependerán de las tasas de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del agente terapéutico y de la composición inhibidora de eflujo que se administran.

Se pueden administrar primero el agente terapéutico o la composición inhibidora de eflujo. Por ejemplo, el agente terapéutico se puede administrar a un sujeto mamífero (p. ej., humano) después del momento en el que se le ha administrado el inhibidor de eflujo. En este caso, puede ser deseable administrar el agente terapéutico antes de que llegue el momento en el cual aproximadamente el 50% (p. ej., antes de que llegue el momento en el que aproximadamente el 40%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 10% o aproximadamente el 5%) del inhibidor de BCRP y/o P-GP sea metabolizado o excretado por el sujeto mamífero (p. ej., humano). En otro ejemplo, una primera dosis de uno o varios inhibidores de eflujo se administra al sujeto humano, seguido de la administración de una dosis única del agente terapéutico, que a continuación va seguida de una dosis adicional de uno o varios inhibidores de eflujo.

Conforme a determinadas realizaciones de la invención, el uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y el uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se podrían administrar, por ejemplo, más de una vez al día, aproximadamente una vez al día, aproximadamente en días alternos, aproximadamente cada tres días, o aproximadamente una vez a la semana.

La coadministración tampoco requiere que el o los agentes terapéuticos y el inhibidor de eflujo (p. ej., uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP) se administren al sujeto mamífero (p. ej., humano) por la misma vía de administración. Más bien, cada agente terapéutico se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía parenteral o por vía no parenteral. En una realización, el o los agentes terapéuticos se podrían administrar

por vía oral al sujeto humano. En otra realización, el o los agentes terapéuticos se podrían administrar por vía parenteral, que incluye, por ejemplo, las vías intravenosa e intraarterial, entre otras. En otra realización, el o los agentes terapéuticos se podrían administrar por vía tópica. Aún en otra realización, el o los agentes terapéuticos se podrían administrar al paciente por infusión intratecal. Como alternativa, el o los agentes terapéuticos y/o el inhibidor de eflujo (p. ej., uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP) se podrían administrar por vías alternativas de administración para reducir el metabolismo de primer paso, y/o la excreción, y/o para facilitar la administración más eficaz del fármaco a los tejidos deseados, que incluyen, pero sin limitarse a ellas, las vías transmucosa (p. ej., rectal, vaginal, sublingual, yugal, inhalación), sistémica (i.v., i.m., s.c., i.p.), tópica (transdérmica, ocular y/u ótica).

Formas farmacéuticas

Los agentes terapéuticos (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasas) y uno o varios inhibidores de eflujo (p. ej., inhibidores de BCRP y/o P-GP) se administran al sujeto mamífero (p. ej., humano) en las condiciones eficaces para introducir los inhibidores en el cerebro o en el sistema nervioso periférico del sujeto, que incluye las terminaciones nerviosas que acaban en la piel. Como un experto en la técnica reconocerá, las formulaciones inhibidoras de eflujo se podrían fabricar, juntas o por separado, en cualquier forma idónea adecuada para el uso y la vía de administración deseados. Ejemplos de formas farmacéuticas idóneas incluyen, por ejemplo, las formas farmacéuticas oral, parenteral y tópica.

Las formas farmacéuticas idóneas para uso oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, polvos dispersables, gránulos, cápsulas, suspensiones y jarabes. Los diluyentes y vehículos inertes para los comprimidos incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco. Los comprimidos también podrían contener agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón y ácido algínico; aglutinantes, tales como almidón, gelatina y goma arábica; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los comprimidos podrían estar sin revestir o podrían quedar revestidos con las técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción. Los diluyentes y vehículos inertes, que se podrían utilizar en cápsulas, incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las suspensiones y jarabes podrían contener excipientes convencionales, por ejemplo, metilcelulosa, tragacanto, alginato de sodio; humectantes, tales como lecitina y estearato de polioxietileno; y conservantes (incluidos los antioxidantes), tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo.

Las formas farmacéuticas idóneas para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones y similares. También se podrían fabricar en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver o suspender en medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarlo. Podrían contener agentes de suspensión o dispersantes conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica incluyen, por ejemplo, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizadores, inhaladores o parches. Por ejemplo, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja de ofrecer una administración controlada a las lesiones de la piel. Tales formas farmacéuticas se pueden fabricar con la disolución o la dispensación del o de los agentes terapéuticos en el medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la permeación para incrementar el flujo de los inhibidores de eflujo y/o del o de los agentes terapéuticos a través de la piel. En otra realización, la presente invención contempla el uso de colirios. La velocidad se puede controlar al ofrecer una membrana que controla la velocidad, o bien al dispersar el o los agentes terapéuticos en una matriz polimérica o gel.

Se contempla que cada uno de los agentes terapéuticos se pueda administrar *per se* así como en diferentes formas que incluyen ésteres farmacéuticamente aceptables, sales y otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos. Se contempla adicionalmente que los agentes terapéuticos se puedan formular solos o junto con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, el agente terapéutico y el inhibidor de eflujo podrían ser parte de una única formulación. Además, las formulaciones podrían incluir otros agentes terapéuticos, en particular, agentes que se ha identificado que son útiles para la prevención, el tratamiento y/o el alivio de afecciones neurológicas.

Las formulaciones que comprenden los inhibidores de la presente invención se podrían presentar por comodidad en formas farmacéuticas unitarias y se podrían preparar mediante cualquiera de los métodos que se conocen bien en la farmacotecnia. Tales métodos incluyen por lo general la etapa de poner en asociación los agentes terapéuticos con un vehículo, que constituye uno o varios ingredientes accesorios. Típicamente, las formulaciones se preparan al poner juntos de manera uniforme y estrecha el agente terapéutico en asociación con un vehículo líquido, un vehículo sólido dividido en partículas diminutas, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto en formas farmacéuticas de la formulación deseada.

Se apreciará que la dosis real del agente terapéutico (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasas) y del inhibidor de eflujo (p. ej., uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP) que se ha de administrar de acuerdo con la presente invención variarán de acuerdo con el compuesto concreto, la forma farmacéutica concreta y el modo de administración. Muchos factores que podrían modificar la acción del uno o varios inhibidores de tirosina cinasas y del uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP (p. ej., masa corporal, sexo, dieta, pauta de administración, vía de administración, vía de excreción, afección del sujeto, combinaciones farmacológicas, y la intensidad y susceptibilidad de la reacción) pueden ser tenidos en cuenta por los expertos en la técnica. La administración se puede realizar de

forma continua o en una o varias dosis individuales dentro del margen de la dosis máxima tolerada. La tasa de administración óptima para un conjunto dado de afecciones la podrán averiguar los expertos en la técnica mediante el uso de pruebas de administración de dosis convencionales.

Por ejemplo, una cantidad de dosis idónea del agente terapéutico (p. ej., inhibidor de tirosina cinasas) se encuentra en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal del sujeto mamífero (p. ej., humano), por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 175 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 225 mg/kg o aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, incluidos todos los valores y márgenes entre ellos. En otras realizaciones, una cantidad de dosis idónea del inhibidor de tirosina cinasas se encuentra en un margen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal, en un margen de 10 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal, en un margen de 0,1 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg de masa corporal, en un margen de 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal, en un margen de 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de masa corporal, o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal, o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de masa corporal, o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de masa corporal.

La dosis deseada del inhibidor de tirosina cinasas se podría presentar como una dosis, o en dos o más subdosis administradas a intervalos adecuados a lo largo del periodo de dosificación (p. ej., una hora, un día, una semana, etc.). Las dosis individuales se pueden administrar en formas farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimidos o cápsulas) que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria. Por ejemplo, la dosis individual puede ser de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.250 mg, aproximadamente 1.500 mg, aproximadamente 2.000 mg incluidos todos los valores y márgenes entre ellos.

En una realización, el agente terapéutico (p. ej., inhibidor de tirosina cinasa) se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2.000 mg al día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.500 mg al día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg al día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg al día, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg al día. En una realización de ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasas se administra en una cantidad de aproximadamente 400 mg al día. En otra realización de ejemplo, el inhibidor de tirosina cinasas se administra en una cantidad de aproximadamente 1.500 mg al día. Como alternativa, si la afección del destinatario lo requiere así, las dosis se podrían administrar como una infusión continua.

Una cantidad de dosis idónea del inhibidor de eflujo (p. ej., inhibidor de BCRP y/o P-GP) se encuentra en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal del sujeto mamífero (p. ej.,

humano), por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg, aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 125 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 175 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 225 mg/kg o aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, incluidos todos los valores y márgenes entre ellos. En otras realizaciones, una cantidad de dosis idónea del inhibidor de BCRP y/o P-GP se encuentra en un margen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal, en un margen de 10 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal, en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg de masa corporal, en un margen de 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal, en un margen de 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de masa corporal o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal, o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de masa corporal o en un margen de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de masa corporal.

La dosis deseada del inhibidor de eflujo (p. ej., inhibidor de BCRP y/o P-GP) se podría presentar como una dosis, o como dos o más subdosis administradas en los intervalos adecuados a lo largo del periodo de dosificación (p. ej., una hora, un día, una semana, etc.). Las dosis individuales se pueden administrar en formas farmacéuticas unitarias (p. ej., comprimidos o cápsulas) que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria. Por ejemplo, la dosis individual puede ser de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.250 mg, o aproximadamente 1.500 mg, incluidos todos los valores y márgenes entre ellos.

En una realización, el inhibidor de eflujo (p. ej., inhibidor de BCRP y/o P-GP) se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.500 mg al día, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg al día, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg al día, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg al día. En una realización de ejemplo, el inhibidor de BCRP y/o P-GP se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg al día. Como alternativa, si la afección del destinatario lo requiere así, las dosis se podrían administrar como una infusión continua.

El término «aproximadamente», tal y como se emplea en esta memoria con respecto a las dosis expresadas en mg, hace referencia a una cantidad que es $\pm 0,1$ mg, $\pm 0,2$ mg, $\pm 0,3$ mg, $\pm 0,4$ mg, $\pm 0,5$ mg, $\pm 0,6$ mg, $\pm 0,7$ mg, $\pm 0,8$ mg, $\pm 0,9$ mg, ± 1 mg, ± 2 mg, ± 3 mg, ± 4 mg, ± 5 mg, ± 6 mg, ± 7 mg, ± 8 mg, ± 9 mg, o ± 10 mg. El término «aproximadamente», tal y como se emplea en esta memoria con respecto a las dosis normalizadas expresadas como mg/kg, también podría hacer referencia a una cantidad que es $\pm 0,01$ mg/kg, $\pm 0,02$ mg/kg, $\pm 0,03$ mg/kg, $\pm 0,04$ mg/kg, $\pm 0,05$ mg/kg, $\pm 0,06$ mg/kg, $\pm 0,07$ mg/kg, $\pm 0,08$ mg/kg, $\pm 0,09$ mg/kg, $\pm 0,1$ mg/kg, $\pm 0,2$ mg/kg, $\pm 0,3$ mg/kg, $\pm 0,4$ mg/kg, $\pm 0,5$ mg/kg, $\pm 0,6$ mg/kg, $\pm 0,7$ mg/kg, $\pm 0,8$ mg/kg, $\pm 0,9$ mg/kg, ± 1 mg/kg, ± 2 mg/kg, ± 3 mg/kg, ± 4 mg/kg, ± 5 mg/kg, ± 6 mg/kg, ± 7 mg/kg, ± 8 mg/kg, ± 9 mg/kg, o ± 10 mg/kg. Como alternativa, la terminología «aproximadamente», a menos que se indique otra cosa, hace referencia a una cantidad $\pm 1\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$ del valor mencionado, o hasta el 50% del intervalo entre los valores.

Composiciones de inhibidores de eflujo

La presente invención da a conocer composiciones que comprenden al menos un inhibidor de eflujo (p. ej., elacridar). Las composiciones de la invención se formulan para ofrecer un realce de la biodisponibilidad del inhibidor de eflujo (p. ej., elacridar) en comparación con las formulaciones anteriormente conocidas en la técnica.

- 5 En las composiciones de la invención se puede emplear cualquier química o técnica de formulación que permita la biodisponibilidad suficiente del inhibidor de eflujo (p. ej., una CE90 para SB-487946 en ratones y ratas de al menos 300 ng/ml). Las metodologías idóneas incluyen, sin limitación, nanomolido, microemulsiones, dispersiones de nanopartículas, dispersiones de sólidos amorfos, y sistemas lipídicos (p. ej., liposomas).

- 10 En determinadas realizaciones, la composición comprende una formulación en nanopartículas del inhibidor de eflujo (p. ej., elacridar). Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «formulación en nanopartículas» hace referencia a una formulación farmacéutica de un compuesto (p. ej., elacridar) en partículas de un tamaño entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2.000 nm (p. ej., aproximadamente de 1 a 100 nm). Tales composiciones son particularmente útiles para potenciar la velocidad de solución y la absorción del o de los inhibidores de eflujo (p. ej., elacridar), lo que permite la biodisponibilidad y el uso seguro y crónico del o de los inhibidores. Por ejemplo, las
- 15 composiciones con las nanopartículas descritas en la presente memoria podrían comprender nanopartículas que comprenden un eflujo (p. ej., un inhibidor de BCRP y/o P-GP (p. ej., elacridar)) y una proteína de vehículo. Se conocen en la técnica las nanopartículas de fármacos poco hidrosolubles, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. n.^{os} 5.916.596, 6.506.405 y 6.537.579. Se contempla que se puedan utilizar también plataformas de nanopartículas disponibles en el mercado. Estas incluyen, por ejemplo, la tecnología de NanoCrystal® (Elan), el
- 20 MicroPump (Flamel), la plataforma de administración de fármacos insolubles (IDD®) (SkyePharma) y la tecnología MeltDose® (Veloxis Pharma). Como alternativa, se contempla en la presente memoria cualquier plataforma idónea para la velocidad de solución y para la absorción de los inhibidores. Las tecnologías similares a las nanopartículas incluyen la reducción del tamaño de las partículas (del fármaco cristalino) o la formulación del fármaco en solución, liposomas, nanoesferas y microesferas, como un sistema amorfo o una formulación lipídica, dispersiones sólidas,
- 25 complejos solubles, sistemas de administración de fármacos autoemulsificantes (SEDDS, por su nombre en inglés), nanocristales y vehículos inorgánicos mesoporosos, micronización, autoemulsificación, complejación con ciclodextrinas, cocrystalización, tecnología de fluidos supercríticos, solubilización por cambio del pH, formación de sales, cosolventes, granulación por fusión y dispersión sólida, formulaciones liposómicas/niosómicas, ingrediente micronizado con tensioactivo, dispersión de sólidos, granulación/extrusión por fusión, cápsula rellena de líquido o semisólida, tecnología de revestimiento.
- 30

En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue uno o varios de:

- 1) una $C_{máx}$ de al menos 500 ng/ml;
- 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1;
- 35 3) un ABC(0-48 h) de al menos 900 µg/ml · min;
- 4) un ABC(0-∞) de al menos 1100 µg/ml · min;
- 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

- 40 En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue dos o más de:

- 1) una $C_{máx}$ de al menos 500 ng/ml;
- 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1;
- 3) un ABC(0-48 h) de al menos 900 µg/ml · min;
- 45 4) un ABC(0-∞) de al menos 1100 µg/ml · min;
- 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

- 50 En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue tres o más de:

- 1) una $C_{m\acute{a}x}$ de al menos 500 ng/ml;
- 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1;
- 3) un $ABC(0-48\text{ h})$ de al menos 900 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 4) un $ABC(0-\infty)$ de al menos 1100 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue cuatro o más de:

- 1) una $C_{m\acute{a}x}$ de al menos 500 ng/ml;
- 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1;
- 3) un $ABC(0-48\text{ h})$ de al menos 900 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 4) un $ABC(0-\infty)$ de al menos 1100 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En determinadas realizaciones, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue:

- 1) una $C_{m\acute{a}x}$ de al menos 500 ng/ml;
- 2) una biodisponibilidad de al menos 0,1;
- 3) un $ABC(0-48\text{ h})$ de al menos 900 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 4) un $ABC(0-\infty)$ de al menos 1100 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- 5) una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En ciertas de las realizaciones anteriores, la $C_{m\acute{a}x}$ es de aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 650, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 850, aproximadamente 900, aproximadamente 950 o aproximadamente 1000 ng/ml cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En ciertas de las realizaciones anteriores, la biodisponibilidad es de aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9 o aproximadamente 1,0 cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En ciertas de las realizaciones anteriores, el $ABC(0-48\text{ h})$ es de al menos 1000 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$, aproximadamente 1100, aproximadamente 1200, aproximadamente 1300, aproximadamente 1400, aproximadamente 1500, aproximadamente 1600, aproximadamente 1700, aproximadamente 1800, aproximadamente 1900, aproximadamente 2000, aproximadamente 2500, aproximadamente 3000, aproximadamente 3500, aproximadamente 4000, aproximadamente 4500 o aproximadamente 5000 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En ciertas de las realizaciones anteriores, las composiciones de la invención se formulan de tal manera que el inhibidor de eflujo consigue un $ABC(0-\infty)$ de al menos 1100 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$. En algunas realizaciones, el $ABC(0-\infty)$ es de aproximadamente 1200, aproximadamente 1300, aproximadamente 1400, aproximadamente 1500, aproximadamente 1600, aproximadamente 1700, aproximadamente 1800, aproximadamente 1900, aproximadamente 2000, aproximadamente 2500, aproximadamente 3000, aproximadamente 3500, aproximadamente 4000, aproximadamente 4500 o aproximadamente 5000 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$ cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En ciertas de las realizaciones anteriores, la semivida de eliminación (T_{1/2}) es de aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23 o aproximadamente 24 h cuando la composición se administra por sonda gástrica oral a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

En algunas realizaciones, las composiciones de inhibidores de eflujo (p. ej., nanopartículas) descritas en la presente memoria podrían comprender estabilizantes para impedir la agregación de las composiciones con los inhibidores (p. ej., nanopartículas). En determinadas realizaciones, un estabilizante idóneo es un estabilizante considerado seguro según la FDA. Por ejemplo, los estabilizantes considerados seguros según la FDA se pueden moler con el inhibidor de eflujo (p. ej., el inhibidor de BCRP y/o P-GP) en nanopartículas mediante la tecnología NanoCrystal®. Los ejemplos de tales estabilizantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácidos grasos y polímeros, tales como mono-, di- y triestearato de aluminio, citrato de amonio, hidrogenofosfato de potasio y amonio, glicerofosfato de calcio, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, oleato de calcio, acetato de calcio, carbinato de calcio, ricinoleato de calcio, estearato de calcio, hidrogenofosfato de disodio, glicerofosfato de magnesio, estearato de magnesio, fosfato de magnesio, hidrogenofosfato de magnesio, citrato de mono-, di- y trisodio, citrato de mono-, di- y tripotasio, oleato de potasio, estearato de potasio, pirofosfato de sodio, estearato de sodio, tetrapirofosfato de sodio, estearato estañoso, ortofosfato de zinc, resinato de zinc o succinato de polietilenglicol y D- α -tocoferol (TPGS), o combinaciones de los mismos.

Las composiciones de inhibidores de eflujo (p. ej., nanopartículas) descritas en la presente memoria podrían comprender potenciadores de la permeación. Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «potenciador de la permeación» hace referencia a un compuesto que potencia la penetración transepitelial o la permeabilidad a través de la membrana de un agente (p. ej., un inhibidor de eflujo). Algunos ejemplos de potenciadores de la permeación incluyen, pero sin limitarse a ellos, polímeros catiónicos, bioadherentes, tensioactivos, ácidos grasos y quelantes. Los potenciadores de la permeación de ejemplo que se pueden utilizar conforme a la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, succinato de polietilenglicol 1000 y D- α -tocoferilo (TPGS), dioctilsulfosuccinato de sodio, caprato de sodio, *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio (SNAC), laurilsulfato de sodio, salicilato de sodio, ácido oleico, lecitina, alcohol deshidratado, Tween (p. ej., Tween 20, Tween 40, Tween 60 o Tween 80), Span (p. ej., Span 20, Span 40 o Span 80), estearato de polioxilo 40, estearato de polioxietileno 50, polietilenglicol (p. ej., PEG 3350), alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (p. ej., polivinilpirrolidona K29-32), hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., HPMC 603), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (VP/AV) (p. ej., Plasdane® S630), poli(ácido láctico-co-glicólico), edetato disódico, propilenglicol, monoleato de glicerol, fusieatos, sales biliares, octoxinol y sus combinaciones. Los potenciadores de permeación idóneos también pueden incluir tensioactivos no iónicos, aniónicos y catiónicos, o poliol tensioactivo (p. ej., Pluronic® F-127).

En determinadas realizaciones, las formulaciones en nanopartículas o similares comprenden además un potenciador de la solubilidad (a saber, un agente que potencia la solubilidad del inhibidor de eflujo). Potenciadores de la solubilidad idóneos incluyen, sin limitación, TPGS, disolventes orgánicos hidrosolubles (p. ej., polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, etanol, propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido), tensioactivos no iónicos (p. ej., Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol HS 15, monoleato de sorbitano, poloxámero 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767 y ésteres de uno o dos ácidos grasos de PEG 300, 400, o 1750), lípidos insolubles en agua (p. ej., aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y de aceite de semilla de palma), líquidos/semisólidos orgánicos (p. ej., cera de abeja, D- α -tocoferol, ácido oleico, mono- y diglicéridos de cadena media), ciclodextrinas (p. ej., α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter- β -ciclodextrina), y fosfolípidos (fosfatidilcolina de soja hidrogenada, diestearoilfosfatidilglicerol, L- α -dimiristoilfosfatidilcolina, L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol).

En algunas realizaciones, la composición comprende nanopartículas con diámetro medio o promedio de no más de aproximadamente 2000 nanómetros (nm), tal como no más de aproximadamente 900 nm, aproximadamente 850 nm, aproximadamente 800 nm, aproximadamente 750 nm, aproximadamente 700 nm, aproximadamente 650 nm, aproximadamente 600 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 400 nm, aproximadamente 350 nm, aproximadamente 300 nm, aproximadamente 250 nm, aproximadamente 200 nm, aproximadamente 150 nm, aproximadamente 100 nm, aproximadamente 75 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 25 nm y aproximadamente 10 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas no supera los aproximadamente 100 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas no supera los aproximadamente 50 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas no supera los aproximadamente 10 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 nm. En algunas realizaciones, el diámetro medio o promedio de las nanopartículas es de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 nm. En algunas realizaciones, las nanopartículas son estériles y filtrables.

Las nanopartículas descritas en la presente memoria podrían estar presentes en una formulación seca (tal como una composición liofilizada) o suspendidas en un medio biocompatible. Los medios biocompatibles idóneos incluyen, pero sin limitarse a ellos, agua, medio acuoso tamponado, solución salina, solución salina tamponada, soluciones optativamente tamponadas de aminoácidos, soluciones optativamente tamponadas de proteínas, soluciones optativamente tamponadas de azúcares, soluciones optativamente tamponadas de vitaminas, soluciones optativamente tamponadas de polímeros sintéticos, emulsiones con lípidos, y similares.

Las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria también se podrían formular como parte de una formulación de liberación lenta o una formulación de liberación controlada. Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «formulación de liberación lenta» o «formulación de liberación controlada» se refiere a una formulación que libera su uno o varios ingredientes activos de una forma controlada, por ejemplo, en dosis específicas a intervalos regulares. Las formulaciones de liberación lenta o controlada no liberan todos los ingredientes activos inmediatamente. En determinadas realizaciones, una formulación de liberación lenta de nanopartículas que comprende inhibidores de eflujo (p. ej., inhibidores de BCRP y/o P-GP) libera no más de aproximadamente el 95 % en peso, aproximadamente el 90 % en peso, aproximadamente el 85 % en peso, aproximadamente el 80 % en peso, aproximadamente el 75 % en peso, aproximadamente el 70 % en peso, aproximadamente el 65 % en peso, aproximadamente el 60 % en peso, aproximadamente el 55 % en peso, aproximadamente el 50 % en peso, aproximadamente el 45 % en peso, aproximadamente el 40 % en peso, aproximadamente el 35 % en peso, aproximadamente el 30 % en peso, aproximadamente el 25 % en peso, aproximadamente el 20 % en peso, aproximadamente el 15 % en peso, o aproximadamente el 10 % en peso del o de los inhibidores desde la forma farmacéutica durante las primeras 2 horas después de la administración. En este ejemplo, el tiempo para liberar al menos el 80 % en peso de los inhibidores de BCRP y/o P-GP de la forma farmacéutica podría ser de al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 30 horas, o al menos aproximadamente 40 horas después de la administración. Se contempla que tal formulación de liberación lenta o controlada proporcione cierta concentración en la sangre de, por ejemplo, elacridar, después de la administración.

Como alternativa, las composiciones de nanopartículas descritas en la presente memoria también se pueden formular como parte de una formulación de liberación prolongada. Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «formulación de liberación prolongada» hace referencia a una formulación que libera su ingrediente o ingredientes activos en determinado momento temporal después de la administración, pero no inmediatamente. Por ejemplo, la liberación de los inhibidores de BCRP y/o P-GP se podría retrasar, por ejemplo, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 25 horas, aproximadamente 30 horas, o aproximadamente 40 horas después de la administración.

En determinadas realizaciones, las composiciones de inhibidores de eflujo descritas en la presente memoria se podrían formular en una formulación gastrorretentiva. Cualquier formulación gastrorretentiva conocida en la técnica se podría emplear en las composiciones descritas en la presente memoria.

El perfil de liberación de las formulaciones que se describen en la presente memoria se podría medir mediante pruebas *in vitro* o directas que se conocen bien en la técnica.

Métodos de tratamiento

La presente invención da a conocer métodos para tratar una enfermedad o trastorno. Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «tratar», «que trata» y «tratamiento» hace referencia a las medidas terapéuticas o preventivas para prevenir, curar, retrasar, reducir la gravedad, o mejorar uno o varios síntomas, de una afección (p. ej., una enfermedad o trastorno) para prolongar la supervivencia de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

Los métodos y composiciones descritos en la presente memoria son particularmente útiles para tratar afecciones en las que la actividad de las proteínas transportadoras (p. ej., BCRP y/o P-GP) inhibe la introducción eficaz, y la concentración, de un agente terapéutico en un tejido deseado proGISTdo (p. ej., cerebro, médula espinal, nervios, líquido cefalorraquídeo, testículos, glóbulos oculares, retina, oído interno, placenta, glándula mamaria, endometrio, hígado, vías biliares, riñón, intestinos, pulmón, corteza suprarrenal, células hematopoyéticas, y/o células madre).

En determinadas realizaciones, los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan en el tratamiento de afecciones neurológicas. Tal y como se emplea en esta memoria, la terminología «afección neurológica» hace referencia a cualquier enfermedad o trastorno del sistema nervioso. Las afecciones neurológicas de ejemplo incluyen, sin limitación, cáncer (que incluye metástasis en el cerebro), depresión, enfermedad de la lipasa ácida, deficiencia de la maltasa ácida, afasia epileptiforme adquirida, encefalomiелitis diseminada aguda, TDAH, pupila tónica de Adie, síndrome de Adie, suprarrenoleucodistrofia, agénesis del cuerpo calloso, agnosia, síndrome de Aicardi, síndrome de Aicardi-Goutieres, sida - complicaciones neurológicas, enfermedad de

Alexander, enfermedad de Alpers, hemiplejía alternante, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), anencefalia, aneurisma, síndrome de Angelman, angiomas, anoxia, síndrome antifosfolipídico, afasia, apraxia, quistes aracnoideos, aracnoiditis, malformación de Arnold-Chiari, malformación arteriovenosa, síndrome de Asperger, ataxia, ataxia telangiectasia, ataxias y degeneración cerebelosa o espinocerebelosa, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, disfunción autonómica, síndrome de Barth, enfermedad de Batten, miotonía de Becker, enfermedad de Behcet, parálisis de Bell, blefaroespasma esencial benigno, amiotrofia focal benigna, hipertensión intracraneal benigna, síndrome de Bernhardt-Roth, enfermedad de Binswanger, blefaroespasma, síndrome de Bloch-Sulzberger, lesiones de nacimiento del plexo braquial, lesiones del plexo braquial, síndrome de Bradbury-Eggleston, tumores cerebrales y espinales, aneurisma cerebral, lesión cerebral, síndrome de Brown-Sequard, atrofia muscular bulboespinal, enfermedad de Canavan, síndrome del túnel carpiano, causalgia, cavernomas, angioma cavernoso, malformación cavernosa, síndrome del cordón cervical central, síndrome del cordón central, síndrome del dolor central, mielínolisis pontina central, trastornos encefálicos, deficiencia de ceramidas, degeneración cerebelosa, hipoplasia cerebelosa, aneurismas cerebrales, arterioesclerosis cerebral, atrofia cerebral, beriberi cerebral, malformación cavernosa cerebral, gigantismo cerebral, hipoxia cerebral, parálisis cerebral, síndrome cerebro-óculo-facio-esquelético (COFE), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, malformación de Chiari, enfermedad por depósito de ésteres de colesterol, corea, coreoacantocitosis, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), intolerancia ortostática crónica, dolor crónico, síndrome de Cockayne de tipo II, síndrome de Coffin Lowry, colpocefalia, coma, síndrome del dolor regional complejo, diplejía facial congénita, miastenia congénita, miopatía congénita, malformaciones cavernosas vasculares congénitas, degeneración corticobasal, arteritis craneal, craneosinostosis, encefalitis de Cree, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, trastornos por traumatismos acumulativos, síndrome de Cushing, enfermedad con cuerpos de inclusión citomegálicos, infección de citomegalovirus, síndrome de ojos danzantes y pies danzantes, síndrome de Dandy-Walker, enfermedad de Dawson, síndrome de De Morsier, estimulación del cerebro profundo para la enfermedad de Parkinson, parálisis de Dejerine-Klumpke, demencia, demencia - multiinfarto, demencia - semántica, demencia - subcortical, demencia con cuerpos de Lewy, ataxia cerebelosa dentada, atrofia dentatorrubral, dermatomiositis, dispraxia del desarrollo, síndrome de Devic, neuropatía diabética, esclerosis difusa, síndrome de Dravet, disautonomía, disgrafía, dislexia, disfagia, dispraxia, disinergia cerebelosa mioclónica, disinergia cerebelosa progresiva, distonías, encefalopatía epiléptica infantil precoz, síndrome de la silla turca vacía, encefalitis, encefalitis letárgica, encefalocelos, encefalopatía, encefalopatía (familiar infantil), angiomas encefalotrigeminal, epilepsia, hemiplejía epiléptica, parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, parálisis de Erb, temblor esencial, mielínolisis extrapontina, enfermedad de Fabry, síndrome de Fahr, desmayo, disautonomía familiar, hemangioma familiar, calcificación idiopática familiar de los ganglios basales, parálisis periódicas familiares, parálisis espástica familiar, enfermedad de Farber, convulsiones febriles, displasia fibromuscular, síndrome de Fisher, síndrome del lactante flácido, pie caído, ataxia de Friedreich, demencia frontotemporal, enfermedad de Gaucher, gangliosidosis generalizada, síndrome de Gerstmann, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, neuropatía de axones gigantes, arteritis de células gigantes, enfermedad con inclusiones de células gigantes, leucodistrofia de células globoides, neuralgia glossofaríngea, enfermedad de glucogenosis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lesión de la cabeza, cefalea, hemicrania continua, espasmo hemifacial, hemiplejía alterans, neuropatías hereditarias, paraplejía espástica hereditaria, heredopatía atáctica polineurítica, herpes zóster, herpes zóster ótico, síndrome de Hirayama, síndrome de Holmes-Adie, holoprosencefalia, mielopatía asociada al HTLV-1, síndrome de Hughes, enfermedad de Huntington, hidranencefalia, hidrocefalia, hidrocefalia - tensión normal, hidromielia, hipercortisolismo, hipersomnio, hipertonía, hipotonía, hipoxia, encefalomiелitis de mediación inmunitaria, miositis con cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, hipotonía infantil, distrofia neuroaxonal infantil, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico infantil, enfermedad de Refsum infantil, espasmos infantiles, miopatías inflamatorias, iniencefalia, lipodistrofia intestinal, quistes intracraneales, hipertensión intracraneal, síndrome de Isaac, síndrome de Joubert, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Kennedy, síndrome de Kinsbourne, síndrome de Kleine-Levin, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), síndrome de Klüver-Bucy, síndrome amnésico de Korsakoff, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Kugelberg-Welander, kuru, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, síndrome de Landau-Kleffner, atrapamiento del nervio cutáneo femoral lateral, síndrome medular lateral, incapacidad de aprendizaje, enfermedad de Leigh, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Lesch-Nyhan, leucodistrofia, síndrome de Levine-Critchley, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedades de lipodosis, proteinosis lipóide, lisencefalia, síndrome de enclaustramiento, enfermedad de Lou Gehrig, lupus - secuelas neurológicas, enfermedad de Lyme - complicaciones neurológicas, enfermedad de Machado-Joseph, macroencefalia, megalencefalia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, meningitis, meningitis y encefalitis, enfermedad de Menkes, meralgia parestésica, leucodistrofia metacromática, microcefalia, jaqueca, síndrome de Miller Fisher, miniaccidente cerebrovascular, miopatías mitocondriales, síndrome de Moebius, amiotrofia monomérica, enfermedades de las neuronas motoras, enfermedad de Moyamoya, mucopolidosis, mucopolisacaridosis, neuropatía motora multifocal, demencia por varios infartos, esclerosis múltiple, atrofia multisistémica, atrofia multisistémica con hipotensión ortostática, distrofia muscular, miastenia - congénita, miastenia grave, esclerosis difusa mielínolítica, encefalopatía mioclónica de los lactantes, mioclonía, miopatía, miopatía - congénita, miopatía - tirotóxica, miotonía, miotonía congénita, narcolepsia, neuroacantocitosis, neurodegeneración con hemocromatosis en el cerebro, neurofibromatosis, síndrome maligno neuroléptico, complicaciones neurológicas del sida, complicaciones neurológicas de la enfermedad de Lyme, consecuencias neurológicas del infarto por citomegalovirus, manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Pompe, secuelas neurológicas del lupus, neuromielitis óptica, neuromiotonía, lipofuscinosis ceróide neuronal, trastornos de migración neuronal, neuropatía - hereditaria,

neurosarcoidosis, neurosífilis, neurotoxicidad, nevo cavernoso, enfermedad de Niemann-Pick, hidrocefalia de tensión normal, neuralgia occipital, síndrome de Ohtahara, atrofia olivopontocerebelosa, opsoclonio mioclonos, hipotensión ortostática, síndrome de O'Sullivan-McLeod, síndrome de sobrecarga, dolor - crónico, neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa, síndromes paraneoplásicos, parestesia, enfermedad de Parkinson, coreoatetosis paroximal, hemicrania paroximal, Parry-Romberg, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, síndrome de Pena Shokeir II, quistes perineurales, parálisis periódicas, neuropatía periférica, leucomalacia periventricular, estado vegetativo persistente, trastornos generalizados del desarrollo, enfermedad de almacenamiento de ácido fitánico, enfermedad de Pick, pinzamiento nervioso, síndrome piriforme, tumores hipofisarios, polimiositis, enfermedad de Pompe, porencefalia, neuralgia posherpética, esfenalomielitis posinfecciosa, síndrome posterior a la poliomielitis, hipotensión postural, síndrome de taquicardia ortostática postural, síndrome de taquicardia postural, atrofia dentada primaria, esclerosis lateral primaria, afasia progresiva primaria, enfermedad priónica, atrofia hemifacial progresiva, ataxia locomotora progresiva, leucoencefalopatía multifocal progresiva, poliodistrofia esclerosante progresiva, parálisis supranuclear progresiva, prosopagnosia, síndrome de Pseudo-Torch, síndrome de la pseudotoxoplasmosis, pseudotumor del cerebro, movimiento psicogénico, síndrome I de Ramsay Hunt, síndrome II de Ramsay Hunt, encefalitis de Rasmussen, síndrome de distrofia simpática de reflejo, enfermedad de Refsum, enfermedad de Refsum - infantil, trastornos por movimientos repetitivos, lesiones por estrés repetitivo, síndrome de las piernas inquietas, mielopatía asociada a retrovirus, síndrome de Rett, síndrome de Reye, encefalitis reumática, síndrome de Riley-Day, quistes de la raíz del nervio sacro, baile de san Vito, enfermedad de las glándulas salivales, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, esquizoencefalia, enfermedad de Seitelberger, trastorno convulsivo, demencia semántica, displasia septoóptica, epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), síndrome del lactante agitado, culebrilla, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjögren, apnea del sueño, enfermedad del sueño, síndrome de Sotos, espasticidad, espina bífida, infarto de la médula espinal, lesión de la médula espinal, tumores de la médula espinal, atrofia muscular espinal, atrofia espinocerebelosa, degeneración espinocerebelosa, síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, síndrome de Stiff-Person, degeneración estriado nigral, accidente cerebrovascular, síndrome de Sturge-Weber, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía arterioesclerótica subcortical, cefalea de SUNCT, trastornos de deglución, corea de Sydenham, síncope, esclerosis espinal sífilítica, jeringohidromielia, jeringomielia, lupus eritematoso disseminado, tabes dorsal, discinesia tardía, quistes de Tarlov, enfermedad de Tay-Sachs, arteritis temporal, síndrome de la médula espinal anclada, miotonía de Thomsen, síndrome de compresión del plexo torácico, miopatía tirotoxic, tic doloroso, parálisis de Todd, síndrome de Tourette, ataque isquémico transitorio, encefalopatías espongiiformes transmisibles, mielitis transversal, lesión cerebral traumática, temblor, neuralgia del trigémino, paraparesia espástica tropical, síndrome de Troyer, esclerosis tuberosa, tumor eréctil vascular, síndromes de la vasculitis de los sistemas nerviosos central y periférico, enfermedad de Von Economo, enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de Wallenberg, enfermedad de Werdnig-Hoffman, síndrome de Wernicke-Korsakoff, espasmo infantil, latigazo, enfermedad de Whipple, síndrome de Williams, enfermedad de Wilson y enfermedad de Wolman.

En determinadas realizaciones, los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria se utilizan en el tratamiento de afecciones no neurológicas. Las afecciones no neurológicas de ejemplo incluyen cáncer, infección por el VIH, enteropatías inflamatorias, hiperlipidemia, emesis, retinoblastoma, hipoacusia, acúfenos, neuroma acústico, lepra, gota, lupus eritematoso disseminado (LED), edema macular diabético (EMD), degeneración macular (DM) y oclusión de la vena retiniana central (OVR). En determinadas realizaciones, el cáncer es de células madre cancerosas (pluripotentes o multipotentes) que manifiestan una mayor expresión de los transportadores de expulsión (p. ej., transportadores de expulsión P-GP y/o BCRP) y, por lo tanto, evitan que las maten los agentes terapéuticos.

En determinadas realizaciones, la presente invención da a conocer métodos para prevenir y/o tratar y/o mejorar una afección neurológica en un sujeto mamífero (p. ej., humano). En determinados aspectos, la invención es para ser usada en politerapia, mediante lo cual uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se administran a un sujeto mamífero (p. ej., humano) que se somete a tratamiento con uno o varios inhibidores de tirosina cinasas, de tal manera que se potencia la distribución del ingrediente activo en los tejidos diana proGISTs que están amparados por la barrera hematórgica y/o los transportadores de expulsión P-GP o BCRP del uno o varios inhibidores de tirosina cinasas. Se contempla que la presente invención pueda ser útil para tratar, prevenir o reducir la intensidad de una enfermedad, afección o trastorno neurológicos en los que la enfermedad está relacionada con la activación de c-kit y/o de otras tirosina cinasas. En concreto, la presente invención podría ser útil para prevenir y/o tratar afecciones neurológicas que incluyen, pero sin limitarse a ellas, la neurofibromatosis y los neurofibromas plexiformes asociados, síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, cánceres primarios del cerebro, entre ellos, pero sin limitarse a ellos, astrocítico, de oligodendrogliocítico, oligoastrocítico, ependimario, del plexo coroideo, otros neuroepiteliales, neuronales y neurogliales mixtos, pineales, embrionarios, craneales y del nervio paraespinal, meníngeo y tumores de la región de la silla turca (p. ej., glioblastoma multiforme, tumores de las células madre del cerebro, glioma hipotalámico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, meduloblastoma, ependimoma, tumor neuroectodérmico o pineal), metástasis cerebral secundaria (por ejemplo, de cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda o tumor del estroma gastrointestinal, p. ej., metástasis cerebral del cáncer de mama [BCBM]), trastornos neurológicos asociados al VIH, epilepsia y esclerosis múltiple.

Además, la presente invención también podría ser útil para tratar, prevenir o reducir la intensidad de cualquier enfermedad, afección o trastorno neurológicos en los que las funciones cognitivas están deterioradas. Por ejemplo, la presente invención también podría ser útil para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que incluyen,

pero sin limitarse a ellas, la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, trisomía del par 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia degenerativa, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos por priones, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo de cabeza y accidente cerebrovascular.

5 La presente invención también hace referencia a los métodos para incrementar la distribución del ingrediente activo en los tejidos diana amparados por la barrera hematórgica de los uno o varios inhibidores de tirosina cinasas está potenciada en un sujeto mamífero (p. ej., humano). En tal método, uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP se administran al sujeto en las condiciones eficaces para incrementar la distribución de uno o varios agentes terapéuticos (p. ej., inhibidores de tirosina cinasas) en el sistema nervioso del sujeto. En otro método, la barrera hematoencefálica y/o hematonerviosa del sujeto se pone en contacto con uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP antes de la administración de uno o varios inhibidores de tirosina cinasas. «Permeabilidad de la barrera hematoencefálica» y «permeabilidad de la barrera hematonerviosa», tal y como se emplean en esta memoria, hacen referencia al grado al cual moléculas grandes tales como los inhibidores de tirosina cinasas (p. ej., que tiene una masa molecular de al menos 5 kDa, tal como al menos aproximadamente 10 kDa, al menos aproximadamente 20 kDa, al menos aproximadamente 30 kDa, al menos aproximadamente 40 kDa, al menos aproximadamente 50 kDa, al menos aproximadamente 60 kDa, al menos aproximadamente 70 kDa, etc.) atraviesan la barrera hematoencefálica y/o la barrera hematonerviosa de un sujeto mamífero (p. ej., humano) y se retienen dentro el tejido diana proGISTdo (p. ej., el cerebro o el microentorno endoneural) durante el tiempo suficiente y a concentraciones suficientes, para que ejerza sus efectos farmacológicos. «Incrementar o potenciar o mejorar», tal y como se emplean en este contexto, se entiende que incluye cualquier incremento medible de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa, tal como, por ejemplo, un incremento de más de aproximadamente el 5% (p. ej., más de aproximadamente el 10%, más de aproximadamente el 15%, más de aproximadamente el 20%, más de aproximadamente el 40%, más de aproximadamente el 60%, más de aproximadamente el 80% y/o más de aproximadamente el 100%). En determinadas realizaciones, la presente invención mejora la concentración del agente terapéutico en la barrera hematoencefálica para conseguir una relación cerebro (o líquido cefalorraquídeo):plasma de al menos aproximadamente el 50%, al menos aproximadamente el 55%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 65%, al menos aproximadamente el 70%, al menos aproximadamente el 75%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, al menos aproximadamente el 100%, al menos aproximadamente el 150%, al menos aproximadamente el 200%, al menos aproximadamente el 250%, al menos aproximadamente el 300%, al menos aproximadamente el 350%, al menos aproximadamente el 450%, o al menos aproximadamente el 500%.

La presente invención da a conocer métodos que utilizan una cantidad eficaz de uno o varios agentes terapéuticos y uno o varios inhibidores de eflujo (p. ej., inhibidores de BCRP y/o P-GP). La terminología «cantidad eficaz» tal y como se emplea en esta memoria, hace referencia a una cantidad de una composición o agente terapéutico suficientes para tratar un trastorno, afección o enfermedad concreta, tal como para mejorar, paliar, reducir y/o retrasar uno o varios de sus síntomas en un sujeto mamífero (p. ej., humano). En referencia a tumores u otra proliferación celular indeseada, una cantidad eficaz comprende una cantidad suficiente para hacer que un tumor se encoja y/o disminuya la tasa de crecimiento del tumor (tal como para suprimir el crecimiento tumoral) o para prevenir o retrasar otra proliferación celular indeseada. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para retrasar el desarrollo. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad suficiente para prevenir o retrasar la aparición y/o recidiva. Una cantidad eficaz se puede administrar en una o varias administraciones. En el caso de los tumores, la cantidad eficaz del agente terapéutico podría: (i) reducir el número de células tumorales; (ii) reducir el tamaño del tumor; (iii) inhibir, retrasar, enlentecer en cierta medida, y preferiblemente detener, la infiltración de las células tumorales en los órganos periféricos; (iv) inhibir (a saber, enlentecer en cierta medida y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; (v) inhibir el crecimiento tumoral; (vi) prevenir o retrasar la aparición y/o recidiva del tumor; y/o (vii) aliviar en cierta medida uno o varios de los síntomas asociados al cáncer. Aún más, la terminología «cantidad eficaz» tal y como se emplea en esta memoria hace referencia a una cantidad de un agente terapéutico o composición suficientes para mejorar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y/o de la barrera hematonerviosa de un agente terapéutico según está definido más arriba.

Además, se contempla que el tratamiento que implica el uso de uno o varios agentes terapéuticos y uno o varios inhibidores de eflujo (p. ej., inhibidores de BCRP y/o P-GP), tal y como está descrito en la presente memoria, se podría realizar solo o en combinación con otro tratamiento, tal como cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, genoterapia, y similares. Por ejemplo, el uso de un agente terapéutico (p. ej., uno o varios inhibidores de tirosina cinasas) y un inhibidor de eflujo (p. ej., uno o varios inhibidores de BCRP y/o P-GP) tal y como está descrito en la presente memoria se podría utilizar en combinación con, por ejemplo, uno o varios de sirólimus, lovastatina, cediranib, sorafenib, y/o talaporfina en el tratamiento de la neurofibromatosis.

EJEMPLOS**Ejemplo 1****Formulaciones en nanopartículas de elacridar**

Se fabricaron diferentes formulaciones en nanopartículas de elacridar tal y como se detalla en la tabla 1 que viene a continuación:

Tabla 1 Formulaciones en nanopartículas de elacridar

Formulación	Hidrocloruro de elacridar (% p/p)	Estabilizante 1 (% p/p)	Estabilizante 2 (0,05%) (% p/p)	Dmedia (nm)
1	5%	PVP K29/32 (1,5 %)	Docusato de sodio	169
2	5%	HPMC 603 (1,5 %)	Docusato de sodio	186
3	5%	Plasdone S630 (1,5 %)	Docusato de sodio	161.000
4	5%	Tween 80 (1,0 %)	-	180
5	5%	Pluronic F127 (1,0 %)	-	108

Específicamente, cada formulación se procesó con un rodillo moliente (modelo US Stoneware 755), en el que cada formulación se molió en un frasco de vidrio de 20 ml con un diámetro de 30 mm durante 3 días a 192 rpm. Cada frasco contenía 5 g de formulación y 36,5 g del medio de molienda cerámico Ytria Zirconia de 0,8 mm de diámetro. Las formulaciones se separaron del medio de molienda y después se evaluaron por examen de la distribución del tamaño medio de sus partículas con un instrumento de medición de partículas por difracción óptica con láser Horiba LA-950.

El tamaño de las nanopartículas para las diferentes formulaciones se determinó con el analizador de tamaños de partículas con láser LA-950. El tamaño de las partículas para las formulaciones 1 a 5 se detalla en la tabla 2 que viene a continuación. Las formulaciones 1, 2, 4 y 5 produjeron dispersiones con un tamaño medio de partícula por debajo de 200 nm. La formulación 3 tenía un tamaño de partícula con un exceso de 100 µm.

Tabla 2. Características de las nanopartículas de elacridar

Formulación	Hidrocloruro de elacridar (% p/p)	Estabilizante 1 (% p/p)	Estabilizante 2 (% p/p)	Dmedia (nm)
1	5%	PVP K29/32	DOSS	169
2	5%	HPMC 603	DOSS	186
3	5%	Plasdone S630	DOSS	161.000
4	5%	Tween 80	-	180
5	5%	Pluronic F127	-	108

Las formulaciones también se evaluaron en términos de forma y dispersión con un microscopio Olympus BX51 equipado con un objetivo de inmersión en aceite que produce 1000× aumentos. Las formulaciones 1, 2, 4 y 5 muestran partículas esferoidales, sin agregados, y que tienen un movimiento browniano. La formulación 3 mostró agregados como cadenas y se consideró que no era útil. Las formulaciones 1 y 2 se basaban en un estabilizante polimérico y un segundo estabilizante aniónico, y se consideró que las dos eran formulaciones viables. La formulación 2 se seleccionó en lugar de la 1 basándose en su mejor aspecto óptico. Las formulaciones 4 y 5 se basaban en un solo estabilizante anfifílico. El tamaño de las partículas y el aspecto óptico favorecían a la formulación 5 sobre 4. Así pues, las formulaciones 2 y 5 se eligieron como candidatas viables para el desarrollo. Las formulaciones 1 y 4 se consideraron respaldos de seguridad viables.

Ejemplo 2**Fabricación de nanopartículas**

Las formulaciones en nanopartículas 2 y 5 del ejemplo 1 se prepararon en un molinillo con medio en agitación. Cada formulación se procesó en un molinillo vertical con medio hecho a medida que consiste en una cámara de molienda de acero inoxidable de 10 ml equipada con un eje agitador liso. Aproximadamente 4,5 g de la formulación y aproximadamente 5,5 g del medio de molienda se cargaron en la cámara de molienda y el molinillo se puso en marcha a 5000 rpm durante 30 min. El medio de molienda consiste en perlas de poliestireno de 0,5 mm.

Después de la molienda, las formulaciones se separaron del medio de molienda y se inspeccionaron a simple vista. Las formulaciones 2 y 5 fluían con libertad, lo que era indicativo de dispersiones estables. La distribución del tamaño medio de las partículas de las formulaciones 2 y 5 era de 140 y 110 nm, respectivamente, según se midió con un instrumento de medición de partículas por difracción óptica con láser Horiba LA-950.

- 5 Las formulaciones también se evaluaron en términos de forma y dispersión con un microscopio Olympus BX51 equipado con un objetivo de inmersión en aceite que produce 1000× aumentos. Ambas mostraban partículas esféricas, sin agregados y que tenían un movimiento browniano. Ambas se consideraron candidatos viables para las posteriores etapas de evaluación.

Ejemplo 3

10 Permeabilidad *in vitro* del elacridar

Se realizó un ensayo de la permeabilidad *in vitro* con la línea de células MDCK para estudiar la capacidad que tiene el elacridar para atravesar las membranas celulares. Los experimentos se realizaron esencialmente como está descrito en van Breemen RB et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 175-85 (que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad), salvo que se emplearon las células MDCK en vez de las células Caco-2. En concreto, las células MDCK no transducidas, que expresan sólo una cantidad basal de los transportadores ABC endógenos, se inocularon en los compartimentos apicales de una placa de 24 mm Transwell (insertos de membrana de policarbonato con poros de 3,0 µm) y se incubaron a 37 °C y condiciones de CO₂ al 5,0% hasta que se alcanzó la confluencia. Se analizó por triplicado tanto el transporte de apical a basolateral como el de basolateral a apical. A cada compartimento donante se le añadieron 2 ml de medio mínimo esencial (complementado con suero bovino fetal al 20%) que contenía el elacridar a 1 µM y ¹⁴C-inulina a 50 nCi/ml (1,85 kBq/ml), mientras que cada compartimento aceptor se llenó con 2 ml de medio mínimo esencial blanco (complementado con suero bovino fetal al 20%). Se tomaron muestras de 100 µl de cada compartimento aceptor a t = 5 min, 30 min, 1 h, 2 h y 4 h, así como de todas las soluciones donantes para el análisis del elacridar por HPLC-MS/MS.

Las muestras para el análisis por HPLC-MS/MS se prepararon tal y como se describe a continuación. Las muestras (50 µl) se pipetearon en un vial Eppendorf de 2 ml y se les añadió la solución interna estándar (SI) (1 µM de elacridar-d4) en el medio mínimo esencial (complementado con suero bovino fetal al 20%) y 1 ml de éter dietílico. Los tubos se mezclaron vigorosamente durante al menos 5 min, se centrifugaron (2 min a 20.000g), y a continuación se colocaron en un baño de etanol con hielo seco para congelar la capa acuosa inferior. El sobrenadante orgánico se decantó en un vial Brand de 1,5 ml limpio y se evaporó al vacío en un Speed-Vac (Savant). El residuo se reconstituyó en 100 µl de acetonitrilo:agua (30:70 v/v). Una alícuota de 75 µl se sometió a HPLC-MS/MS en las condiciones y con los ajustes que están descritos más arriba para el elacridar.

La fuga de la membrana entre pocillos, según indica la acumulación de ¹⁴C-inulina en el compartimento aceptor, se analizó en muestras de 10 µl de todos los puntos de tiempo, así como en las soluciones donantes. A cada muestra se le añadieron 3 ml de la solución Ultima Gold y los viales se mezclaron exhaustivamente antes del análisis de la radioactividad con un contador de centelleo líquido.

Los resultados, presentados en la tabla 3, en la tabla 4 y en la figura 1 de la presente memoria, muestran que el coeficiente de permeabilidad aparente de apical a basolateral y de basolateral a apical (P_{app}) del elacridar era similar en ambas direcciones, a saber, $1,12 \times 10^{-5}$ y $1,09 \times 10^{-5}$ cm/s, respectivamente.

Tabla 3. Permeabilidad del elacridar a través de la monocapa de células MDCK.

Permeabilidad de apical a basolateral							
tiempo (min)	pocillo 1	pocillo 2	pocillo 3	media (ng/ml)	DE	n	EE
0,083	0,808	0,57	0,0519	0,476633	0,3866	3	0,223204
0,5	3,55	3,11	0,299	2,319667	1,763723	3	1,018286
1	3,53	3,69	1,15	2,79	1,422533	3	0,8213
2	4,92	6,21	2,51	4,546667	1,87804	3	1,084287
4	6,49	7,37	5,1	6,32	1,144509	3	0,660782
Permeabilidad de basolateral a apical							
tiempo (min)	pocillo 1	pocillo 2	pocillo 3	media (ng/ml)	DE	n	EE
0,083	0,026	<0	0,618	0,322	0,418607	2	0,296
0,5	0,211	0,172	1,03	0,471	0,484501	3	0,279727
1	0,685	0,753	--	0,719	0,048083	2	0,034
2	2,55	2,29	2,9	2,58	0,306105	3	0,17673

Permeabilidad de apical a basolateral							
tiempo (min)	pocillo 1	pocillo 2	pocillo 3	media (ng/ml)	DE	n	EE
4	5,83	5,45	6,69	5,99	0,635295	3	0,366788

Tabla 4. Parámetros del ensayo de la permeabilidad del elacridar en las MDCK

	De apical a basal	De basal a apical
dC/dt (ng/ml/s)	0,024865	0,024119
Vr (ml)	2	2
C0 (ng)	980,73	980,73
A (cm ²)	4,52	4,52
Papp (cm/s)	$1,12 \times 10^{-5}$	$1,09 \times 10^{-5}$

Estos datos muestran por primera vez que el elacridar tiene una permeabilidad muy baja a través de las membranas celulares. De hecho, la cantidad del elacridar en el lado del receptor era solo de aproximadamente el 6% del contenido de fármaco presente en el lado donante, y este valor está en el margen que está aceptado para el marcador de fuga, la inulina marcada con carbono 14. Estos datos indican que, además de ser poco soluble, el elacridar también es poco permeable. Estas propiedades del elacridar explican su poca biodisponibilidad oral e indican que la biodisponibilidad del elacridar se podía mejorar con el uso de potenciadores de la permeación. Ya que el elacridar es un sustrato de P-GP a dosis bajas y un inhibidor competitivo a dosis más altas, el elacridar sirve en parte como su propio potenciador de la permeación cuando se combina con un potenciador de la solubilidad (véase, p. ej., Kawamura 2011 *Mol Imaging Biol.* feb; 13(1): 152-60, que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad).

Ejemplo 4

Compatibilidad de las nanopartículas con los potenciadores de la solubilidad y/o de la permeación

La compatibilidad de las formulaciones en nanopartículas de elacridar se determinó con potenciadores de la solubilidad y/o permeación. Los potenciadores de la permeación se utilizaron como estabilizantes primarios durante la fabricación de las formulaciones en nanopartículas, tal y como se presenta en la tabla 5.

Tabla 5. Formulaciones en nanopartículas de elacridar con potenciadores de la solubilidad y/o permeación

Formulación	Hidrocloreuro de elacridar (% p/p)	Estabilizante/potenciador de la permeación (% p/p)
6	5%	poloxámero 407 - 5 %
7	5%	TPGS - 1 %
8	5%	caprato de sodio 1 %

Cada formulación se procesó en un molinillo vertical hecho a medida con medio que consiste en una cámara de molienda de 10 ml de acero inoxidable equipada con un eje agitador liso. Aproximadamente 4,5 g de la formulación y aproximadamente 5,5 g del medio de molienda (perlas de poliestireno de 0,5 mm) se cargaron en la cámara de molienda y el molinillo se puso en marcha a 5000 rpm durante 1 h. Después de la molienda, se separaron las formulaciones del medio de molienda y se evaluaron a simple vista. Las formulaciones 6 y 7 eran dispersiones que fluían con libertad y la formulación 8 era una pasta aglomerada espesa, que no se pudo separar del lecho de medio. Las formulaciones se evaluaron adicionalmente mediante el examen de la distribución del tamaño medio de sus partículas con un instrumento de medición de partículas por difracción óptica con láser Horiba LA-950. Cada una de las formulaciones 6 y 7 produjeron dispersiones con un tamaño medio de las partículas de aproximadamente 100 nm. No se calculó el tamaño de la formulación 8.

Las formulaciones también se evaluaron en términos de forma y dispersión con un microscopio Olympus BX51 equipado con un objetivo de inmersión en aceite que produce 1000× aumentos. Las formulaciones 6 y 7 mostraron partículas esféricas, sin agregados y que tenían un movimiento browniano. Ambas se consideraron candidatas viables para las posteriores etapas de evaluación. A la formulación 8 no se la evaluó más.

Ejemplo 5**Estabilidad de las nanopartículas en los líquidos gástrico e intestinal simulados**

Se determinó la estabilidad de las formulaciones en nanopartículas de elacridar en el líquido gástrico simulado (LGS) y en el líquido intestinal simulado (LIS). La ausencia de agregación era el resultado preferido. La composición de los líquidos simulados se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Líquidos gástrico e intestinal simulados

Líquido gástrico simulado		Líquido intestinal simulado	
NaCl	34 mM	KH ₂ PO ₄	6,805 g
HCl	25 mM	NaOH	0,896 g
		Agua	csp 1,00 l
pH = 1,6		Corresponde al tampón de fosfato a 50 mM a pH = 6,8.	

Primero se evaluaron las formulaciones 1, 2, 4, y 5 del ejemplo. En concreto, una parte de la formulación (100 µl) se añadió a cuatro partes de líquidos simulados (400 µl) en un tubo de microcentrifugación y se mezcló vorticialmente. Esto dio la formulación diluida 1:5 y los líquidos problema (LGS y LIS) a una concentración del 80%. Las muestras se evaluaron al microscopio óptico después de aproximadamente 10 min. Los resultados de todas las formulaciones comprobadas se resumen en la tabla 7. Salvo la formulación 5, todas las formulaciones mostraban inestabilidad en el LGS y en el LIS. La formulación 5 era marginalmente estable en el LIS; sin embargo, al final también se agregó en éste.

Tabla 7. Estabilidad de las formulaciones 1, 2, 4 y 5 en nanopartículas de elacridar en el líquido intestinal simulado y en el líquido gástrico simulado.

Formulación	Hidrocloreuro de elacridar (% p/p)	Estabilizante 1	Estabilizante 2	LGS	LIS
1	5%	PVP K29/32	DOSS	Agregado	Agregado
2	5%	HPMC 603	DOSS	Agregado	Agregado
4	5%	Tween 80	-	Agregado	Agregado
5	5%	Pluronic F127	-	Agregado	Agregación lenta

El experimento se repitió con las formulaciones 6 y 7 del ejemplo 3 con el mismo procedimiento. Los resultados, presentados en la tabla 8, muestran que las dos formulaciones 6 y 7 eran estables en el LIS, pero se agregaban en el LGS.

Tabla 8. Estabilidad de las formulaciones en nanopartículas de elacridar 6 y 7 en el líquido intestinal simulado, en el líquido gástrico simulado y en los líquidos intestinales.

Formulación	Hidrocloreuro de elacridar (% p/p)	Sistema de estabilizante (% p/p)	LGS	LIS
6	5,0%	F127 al 5%	Agregado	Estable
7	5,0%	TPGS al 1%	Agregado	Estable

El experimento se repitió con las formulaciones 6 y 7 del ejemplo 3, pero en presencia de otros potenciadores de la solubilidad y/o de la permeación. El potenciador de la solubilidad fue poloxámero 407 o F127, añadido a la formulación 6, y el succinato de polietilenglicol y tocoferol (TPGS), estabilizante, potenciador de la solubilidad y de la permeabilidad, se añadió a la formulación 7. El esquema de dilución fue el siguiente: 1) 100 µl de formulación; 2) 125 µl de la solución de F127 o TPGS al 20%; 3) 275 µl de LGS o LIS se añaden a un tubo de microcentrifugación y se mezclan vorticialmente. Esto hace que la formulación quede diluida 1:5 mientras que se asegura una concentración del 5% de F127 o TPGS en el sobrenadante. Los líquidos problema (LGS o LIS) están a una concentración del 55%. Las muestras se evaluaron al microscopio óptico después de aproximadamente 10 min. Los resultados, presentados en la tabla 9, muestran que las formulaciones 6 y 7 mejoradas eran estables tanto en el LIS como en el LGS.

Tabla 9. Estabilidad de las formulaciones en nanopartículas de elacridar 6 y 7 en el líquido intestinal simulado, en el líquido gástrico simulado y en los líquidos intestinales.

Formulación	Hidrocloreto de elacridar (% p/p)	Sistema de estabilizante (% p/p)	PE en el sobrenadante* (% p/p)	LGS	LIS
HE-6	5,0%	F127 al 5%	F127 al 5%	Estable	Estable
HE-7	5,0%	TPGS al 1%	TPGS al 5%	Estable	Estable

Ejemplo 6**5 Análisis farmacocinético de las formulaciones en nanopartículas de elacridar y el efecto de las formulaciones en nanopartículas de elacridar sobre la penetración de los agentes terapéuticos en el cerebro.**

Se estudiaron los siguientes experimentos: 1) los parámetros farmacocinéticos (FC) de las formulaciones en nanopartículas (NP) de elacridar con respecto a la formulación en suspensión de elacridar convencional de la técnica anterior en las ratas Sprague-Dawley hembra; y 2) el efecto de las formulaciones en nanopartículas (NP) de elacridar sobre la penetración de tres agentes terapéuticos diferentes (docetaxel, imatinib y loperamida) en el cerebro de los ratones FVB de tipo silvestre.

Materiales y métodos:**A. Farmacocinética de las formulaciones de dosificación oral del elacridar.**

Se realizaron estudios con ratas Sprague-Dawley hembra. Ward et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310: 703-9 (que se incorpora por referencia en la presente memoria en su totalidad) han descrito que esta especie muestra una biodisponibilidad oral no lineal a concentraciones de dosis mayores de 30 mg/kg, lo que se acerca mucho a la farmacocinética observada en las especies superiores, entre ellas la de los humanos. La dosis seleccionada de 100 mg/kg está muy por encima de la concentración que se ha documentado cuando la farmacocinética no es lineal. Se utilizaron diez animales a intervalos semanales entre las dosis para permitir el lavado del fármaco desde la dosis anterior. Todos los animales toleraban estas dosis de elacridar sin ningún problema.

La formulación en suspensión de elacridar se preparó pesando 100,03 mg de elacridar, que primero se suspendieron en 5 ml de agua, y después se le añadieron 5 ml de la solución del vehículo (2,5% p/v de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y 2% v/v de Tween 80). Esta suspensión se agitó durante aproximadamente 2,5 horas antes de la dosificación. La concentración final fue de 10 mg/ml. Esta suspensión se administró a 10 µl por gramo de masa corporal para conseguir un nivel de dosis de 100 mg/kg.

Las suspensiones de nanopartículas (NP) de elacridar se utilizaron tal como se recibieron, salvo por una etapa final de dilución de 5 veces para obtener una suspensión de NP de elacridar a 10 mg/ml. Había dos formulaciones en NP: 1) elacridar al 5% p/p más 1% p/p de TPGS, en donde 2 ml de la formulación en NP se diluyeron con 8 ml de TPGS al 20% para dar una concentración final de elacridar de 10 mg/ml; y 2) elacridar al 5% p/p más 5% p/p de poloxámero 407, en donde 2 ml de la formulación en NP se diluyeron con 8 ml de agua para dar una concentración final de elacridar de 10 mg/ml.

Había tres grupos de estudio: 1) suspensión de elacridar (n = 4); 2) nanopartículas de TPGS con elacridar (n = 5); y 3) nanopartículas de poloxámero con elacridar (n = 5). Todos los animales recibieron el elacridar por vía oral mediante alimentación por sonda con anestesia leve de isoflurano. Los animales se dejaron en ayuno durante un periodo de 3 h antes de la administración del fármaco. Los gránulos de pienso volvieron a las jaulas después de un punto de toma de muestras de las 4 h. Las muestras de sangre de la vena de la cola se tomaron a: 15, 30 min, 1, 2, 4, 7, 24, 30 y 48 horas. Las muestras se mantuvieron en hielo y se centrifugaron antes de 2 h para separar el plasma. El plasma se conservó a -20 °C.

B. Farmacocinética del elacridar intravenoso (i.v.)

La formulación para la administración i.v. se preparó pesando 61,12 mg de elacridar y disolviéndolos en 2,056 ml de DMSO. La concentración final fue de 30 mg/ml. Los animales (n = 4) recibieron 0,133 µl por gramo de masa corporal (5 mg/kg). Las muestras de sangre se tomaron de la vena de la cola a: 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 7, 24, 30 y 48 h. Las muestras se mantuvieron en hielo y se centrifugaron en menos de 2 h para separar el plasma. El plasma se conservó a -20 °C.

C. Estudios de penetración del agente terapéutico en el cerebro

En estos experimentos se utilizó la siguiente suspensión de nanopartículas con elacridar: elacridar al 5% p/p más 1% p/p de TPGS, en donde 2 ml de la formulación en NP se diluyeron con 8 ml de TPGS al 20% para dar una concentración final de elacridar de 10 mg/ml.

- 5 El imatinib se preparó tal y como viene a continuación: 23,26 mg de mesilato de imatinib (de Novartis) se diluyeron en 4,65 ml de solución salina hasta una concentración final de 5,0 mg/ml. El fármaco se mezcló, se trató con ultrasonidos y se administró en menos de 1 h. La dosis utilizada fue de 50 mg/kg (10 μ l/g).

- 10 Se preparó el docetaxel (Hospira) tal y como viene a continuación: la solución madre a 10 mg/ml se diluyó 1:3 en solución salina para dar la concentración final de 33 mg/ml. El fármaco se mezcló vorticialmente y se administró en menos de 1,5 h. La dosis utilizada fue de 33 mg/kg (10 μ l/g).

La loperamida se preparó tal y como viene a continuación: 1,75 mg de hidrocloreuro de loperamida (de Sigma-Aldrich) se disolvieron en 87 μ l de DMSO por mezcla vorticial y con ultrasonidos, y posteriormente se diluyó en solución salina para dar la concentración final de 1,0 mg/ml. El fármaco se administró en menos de 1 h desde la preparación. La dosis utilizada fue de 5 mg/kg (5 μ l/g).

- 15 Se utilizaron ratonas FVB (de tipo silvestre) hembra que no eran transgénicas, de 8 a 10 semanas de edad. Los animales recibieron pienso y agua ilimitados. Las ratonas del grupo de tratamiento (n = 5) recibieron la formulación en NP de elacridar por vía oral por alimentación con sonda por la mañana (9-10 de la mañana). Las ratonas del grupo de control (n = 5) no recibieron elacridar. Todas las ratonas (grupo de tratamiento y de control) recibieron el agente terapéutico por inyección i.v. en la vena de la cola por la tarde (3-4 de la tarde). Se extrajeron muestras de
20 sangre (50 μ l) mediante sangrado de la punta de la cola a los 5 min y 30 min de la administración del fármaco. Al cabo de 1 h de la administración de API, los animales se anestesiaron con isoflurano y se les extrajo sangre mediante punción cardíaca. Después, se sacrificaron los animales por luxación cervical y se les recogió el cerebro. Se mantuvo la sangre en hielo hasta la centrifugación (5 min a 5000g) en menos de 2 h. Los cerebros se
25 mantuvieron en hielo para pesarlos y conservarlos a -20 °C hasta la homogeneización. Los cerebros se homogeneizaron en 3 ml de soroalbúmina bovina al 1% p/v en agua.

- Las ratonas recibieron el elacridar a la dosis estándar de 100 mg/kg. Aproximadamente 6 horas después (cerca del T_{máx}), los animales recibieron el agente terapéutico (docetaxel, imatinib y loperamida) por administración i.v. La vía de administración i.v. se seleccionó en función del agente terapéutico para conseguir la exposición plasmática más parecida del agente terapéutico entre los animales que reciben el agente terapéutico solo o el agente terapéutico
30 con elacridar.

- La dosificación del docetaxel y del imatinib transcurrió sin complicaciones en todos los grupos. La dosificación de la loperamida transcurrió sin problemas en los animales del grupo de control. Sin embargo, para los animales tratados con loperamida y elacridar, un animal murió al cabo de 5 minutos de la administración del fármaco, mientras que se
35 tuvo que sacrificar otro animal a los 45 min. Los otros sobrevivieron el periodo de 1 h hasta que el sacrificio planificado.

- Las muestras se pretrataron tal y como viene a continuación. El plasma (5 a 100 μ l) se llevó hasta 100 μ l con plasma humano blanco o con el homogeneizado de cerebro (100 μ l) y se pipeteó en un vial Eppendorf de 2 ml. Se le añadieron 50 μ l de la solución estándar interna (EI) (1000 nM del analito deuterado) en acetonitrilo:agua (30:70; v/v). Se le añadieron 1000 μ l de éter dietílico. Los tubos se mezclaron vigorosamente durante al menos 5 min, y entonces
40 se centrifugaron (5 min a 5000g) antes de colocarlos en un baño de etanol con hielo seco para congelar la capa acuosa inferior. El sobrenadante orgánico se decantó en un vial Brand limpio de 1,5 ml y se evaporó al vacío en una Speed-Vac (Savant). El residuo se reconstituyó en 100 μ l de acetonitrilo:agua (20:80; v/v) para el imatinib o (30:70 v/v) para los otros compuestos. Se sometió al análisis por HPLC-MS/MS una alícuota de 50, 25, 10 y 10 μ l para las muestras de elacridar, docetaxel, imatinib y loperamida, respectivamente.

- 45 Para los análisis por HPLC-MS/MS, los sistemas de HPLC consistían en una bomba Ultimate DGP-3600A con un rack de solvente SRD-3600 y un inyector automático modelo WPS-3000TSL (Dionex, Sunnyvale, CA, EE. UU.). La columna de HPLC (100 $\times$ 2,1 mm) se empaquetó con un material de extensión C18 de 3 μ m. El eluido de la columna se guió a una fuente de ionización por electropulverización (ESI) de un espectrómetro de masas API3000 (ABSciex). Los ajustes de la MS se recogen en la tabla 10 que viene a continuación. La composición de la fase móvil era: la
50 fase A móvil era ácido fórmico al 0,1% en agua; y la fase B móvil era metanol (calidad para LC-MS, Merck). Las condiciones cromatográficas para cada uno de los compuestos fueron: 1) elacridar: gradiente de 0 a 2 min, B del 45 al 95%, 2 a 4 min: B al 95%, 4 a 4,5 min: B del 95 al 45%. Estándar interno: elacridar-d4 (Toronto Research Chemicals); 2) imatinib: gradiente de 0 a 2 min, B del 30 al 95%, 2 a 4 min: B al 95%, 4 a 4,5 min: B del 95 al 30%. Estándar interno: imatinib-d8 (donación de Novartis); 3) docetaxel: elución isocrática en B al 75%. Estándar interno:
55 docetaxel-d6 (Toronto Research Chemicals); y 4) loperamida: gradiente de 0 a 2 min, B del 45 al 95%, 2 a 4 min: B al 95%, 4 a 4,5 min: B del 95 al 45%. Estándar interno: loperamida-d6 (Toronto Research Chemicals).

Los análisis farmacocinéticos se realizaron con el programa PKsolver añadido a Microsoft Excel (véase, p. ej., Ward K. W. et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310: 703-9, que se incorpora en la presente memoria en su totalidad). Los

cálculos para las administraciones orales se hicieron mediante análisis no compartimentales - modelo extravascular, mientras que utilizamos el análisis no compartimental - modelo con bolo para las inyecciones i.v. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se calculó por comparación de la media de la concentración plasmática en cada momento de tiempo. El $T_{m\acute{a}x}$ se considera el punto en el tiempo en el que se alcanzó la $C_{m\acute{a}x}$. Se calculó la semivida ($T_{1/2}$) de la parte logarítmica lineal final de las curvas de concentración en el plasma frente al tiempo. El área bajo la curva (ABC) para la concentración plasmática se calculó con la regla trapezoidal lineal. Se calcularon el ABC desde el tiempo = 0 hasta el último punto de la toma de muestras (48 h) así como el ABC extrapolada hasta el infinito. La biodisponibilidad oral se calculó basándose en los valores de $ABC(0-\infty)$. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar la media de los grupos, cuando era aplicable.

Resultados

La farmacocinética del elacridar después de la administración i.v. (en DMSO) o la administración por vía oral (como nanopartículas o suspensión convencional) se presenta en la tabla 11, en la figura 2 y en la figura 3. Las concentraciones plasmáticas $C_{m\acute{a}x}$ se alcanzaron a las 7 h ($T_{m\acute{a}x}$) después de la administración oral del fármaco con las tres formulaciones. La concentración plasmática $C_{m\acute{a}x}$ de las dos nuevas formulaciones en nanopartículas era significativamente mayor ($p < 0,05$) que con la formulación en suspensión. De igual forma, los valores del ABC en el plasma eran más grandes con las dos nuevas formulaciones en nanopartículas. El $ABC_{(0-48h)}$ plasmática era de más del 95% que del $ABC_{(0-\infty)}$, lo que indica una buena cobertura de la curva plasmática completa por los puntos en el tiempo seleccionados para las mediciones del fármaco. La biodisponibilidad oral del elacridar se calculó con el $ABC_{(0-\infty)}$ plasmática obtenida después de la dosificación i.v. de 5 mg/kg de elacridar solubilizado en DMSO. La biodisponibilidad oral de la suspensión de elacridar era sólo del 8,5% (0,085), que se incrementó hasta el 17,2 % (0,172) con la formulación en nanopartículas de poloxámero con elacridar, y hasta el 20,7% con la formulación en nanopartículas de TPGS con elacridar. De estos datos que claro que las formulaciones en nanopartículas de elacridar descritas en la presente memoria tienen propiedades farmacocinéticas mejores que las de las suspensiones de elacridar.

Los resultados de los experimentos para determinar el efecto de las formulaciones en nanopartículas (NP) de elacridar sobre la penetración en el cerebro de tres agentes terapéuticos diferentes (docetaxel, imatinib y loperamida) en ratones FVB de tipo silvestre se presentan en las tablas 12 a 23, en la presente memoria.

La exposición sistémica de imatinib, docetaxel y loperamida en el plasma se calculó mediante el ABC desde 5 min hasta 1 h después de la administración del fármaco. El ABC plasmática del imatinib no cambió por la dosificación concomitante de elacridar (tablas 13 y 14), aunque la penetración en el cerebro se incrementó significativamente hasta 14 veces desde 1.094 a 15.582 ng/g (Tabla $\times$ 12; $p < 0,0000001$). Las correspondientes concentraciones plasmáticas de elacridar a los 5 min y 1 h de la administración del imatinib eran 842 y 694 ng/ml, respectivamente (Tabla 15). La penetración del docetaxel en el cerebro se incrementó 3 veces desde 370 a 1157 ng/g ($p < 0,000001$; Tabla 16), mientras que el ABC plasmática permaneció sin cambios por la administración concomitante de NP con elacridar (tablas 17 y 18). Las correspondientes concentraciones plasmáticas de elacridar a los 5 min y 1 h después de la administración del docetaxel fueron 3114 y 801 ng/ml, respectivamente (tabla 19). La penetración de la loperamida en el cerebro se incrementó 50 veces desde 73 a 3698 ng/g ($p < 0,00001$; tabla 20), mientras que el ABC plasmática permaneció sin cambios por la administración concomitante de NP con elacridar (tablas 21 y 22). La concentración plasmática correspondiente de elacridar a los 5 min y 1 h después de la administración de la loperamida fue de 1137 y 972 ng/ml, respectivamente (tabla 23). De estos datos, queda claro que las nuevas formulaciones en nanopartículas son eficaces para incrementar la penetración de los agentes terapéuticos de diferentes clases en el cerebro.

Tabla 10. Ajuste de parámetros del espectrómetro de masas

Analito	Docetaxel	Docetaxel-d9	Elacridar	Elacridar-d4	Imatinib	Imatinib-d8	Loperamida	Loperamida-d6
Ion del producto de	808,5	817,5	564,4	568,4	494,4	502,4	477,3	483,1
Ion primario del producto	527,5	527,5	252,1	252,1	394,4	394,4	266,3	272,1
Neb. gas	8	8	8	8	8	8	8	8
Cortina de gas	8	8	8	8	8	8	8	8
Pulverización del ion	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000

Analito	Docetaxel	Docetaxel-d9	Elacridar	Elacridar-d4	Imatinib	Imatinib-d8	Loperamida	Loperamida-d6
Temperatura	300	300	300	300	300	300	300	300
Potencial de desaglomeración	50	50	65	65	65	65	53	53
Potencial de enfoque	180	180	150	150	180	180	160	160
Potencial de entrada	10	10	10	10	10	10	10	10
Energía de colisión	15	15	42	42	42	42	35	35
Pot. de salida de células de colisión	16	16	20	20	20	20	24	24

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de elacridar en las ratas Sprague-Dawley

Formulación	Dosis (mg/kg)	vía		C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	ABC(0-48h) (min · µg/ml)	ABC(0-inf) (min · µg/ml)	F (%)
DMSO	5	i.v.	Media	826,5	0	6,9	260,3	272,2	100,0%
			EE		--		16,3		
Suspensión de elacridar	100	p.o.	Media	258,0	7	7,6	442,8	458,2	8,4%
			EE	10,8	--		56,7		
NP con elacridar 16,2% Vit E TPGS	100	p.o.	Media	465,4	7	14,1	965,1	1125,2	20,7%
			EE	85,3	--		83,3		
NP con elacridar 5% poloxámero diluido 1:5 en agua	100	p.o.	Media	522,7	7	10,0	874,5	934,3	17,2%
			EE	26,0	--		84,7		

Tabla 12. Penetración del imatinib en el cerebro

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
	ng/g				
1135470-cerebro	1049				
1135471-cerebro	1125				
1135472-cerebro	1642				
1135473-cerebro	630				
1135474-cerebro	1022	1094	362	5	162
1135500-cerebro	15164				
1135501-cerebro	13507				
1135502-cerebro	16055				
1135503-cerebro	16974				

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
1135504-cerebro	16209	15582	1326	5	593

Tabla 13. Concentración de imatinib en el plasma de ratones FVB que reciben imatinib (solo)

Concentración de imatinib (ng/ml)									
Animal n.º	1135470	1135471	1135472	1135473	1135474	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	49100	50400	38200	61300	48900	49580,0	8188,8	5	3662,2
30	6590	11500	7690	13200	11600	10116,0	2826,1	5	1263,9
60	1920	1260	2350	2050	2760	2068,0	555,3	5	248,3
ABC(0-1 h)	946525	1071650	983225	1130250	1096900	1045710	77753,4	5	34772,4
min × ng/ml									

Tabla 14. Concentración de imatinib en el plasma de ratones FVB que reciben imatinib con elacridar

Concentración de imatinib (ng/ml)									
Animal n.º	1135500	1135501	1135502	1135503	1135504	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	90800	43500	50000	34400	37900	51320,0	22847,0	5	10217,5
30	11000	7860	11700	8910	12600	10414,0	1972,4	5	882,1
60	3630	5580	3840	4710	4100	4372,0	787,6	5	352,2
ABC(0-1 h)	1093450	1036350	1115850	1052175	1144500	1088465	44574,8	5	19934,5
min × ng/ml									

5

Tabla 15. Concentración de imatinib en el plasma de ratones FVB que reciben elacridar más imatinib

Concentración de elacridar (ng/ml)									
Animal n.º	1135500	1135501	1135502	1135503	1135504	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5 min	970	812	733	891	801	841,5	91,2	5	40,8
1 h	649	694	626	784	716	693,7	61,8	5	27,6

Tabla 16. Penetración del docetaxel en el cerebro

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
	ng/g				
1135452-cerebro	427				
1135453-cerebro	362				
1135454-cerebro	440				
1135455-cerebro	323				
1135456-cerebro	298	369,9	62,5	5	27,9
1135447-cerebro	1230				

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
	ng/g				
1135448-cerebro	1105				
1135449-cerebro	1297				
1135450-cerebro	1133				
1135451-cerebro	1018	1156,5	108,9	5	48,7

Tabla 17. Concentración de docetaxel en el plasma de ratones FVB que reciben docetaxel (solo)

Concentración de docetaxel (ng/ml)									
Animal n.º	1135452	1135453	1135454	1135455	1135456	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	188000	218000	245000	253000	127000	206200	51085,2	5	22846,0
30	13900	11300	19900	8170	7940	12242	4933,8	5	2206,5
60	3030	2540	3300	2190	1770	2566	618,4	5	276,6
ABC(0-1 h)	3247700	3168850	3416750	3077525	3064900	3195145	144361,1	5	64560,2
min × ng/ml									

Tabla 18. Concentración de docetaxel en el plasma de ratones FVB que reciben docetaxel con elacridar

Concentración de docetaxel (ng/ml)									
Animal n.º	1135447	1135448	1135449	1135450	1135451	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	168000	157000	123000	131000	153000	146400	18756,3	5	8388,1
30	11200	12700	11600	15900	13500	12980	1867,4	5	835,1
60	2880	2440	2730	2460	2600	2622	185,8	5	83,1
ABC(0-1 h)	3171200	3205850	3179950	3294150	3230250	3216280	49294,4	5	22045,1
min × ng/ml									

5

Tabla 19. Concentración de elacridar en el plasma de ratones FVB que reciben elacridar más docetaxel

Concentración de elacridar (ng/ml)									
Animal n.º	1135447	1135448	1135449	1135450	1135451	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	3672	3034	3345	2871	2651	3114,4	401,3	5	179,5
60	1111	660	925	750	559	801,0	219,4	5	98,1

Tabla 20. Penetración de la loperamida en el cerebro

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
	ng/g				
1143312-cerebro	79,4				
1143313-cerebro	84,1				

Animal n.º	Conc	Media	DE	n	EE
1143314-cerebro	78,1				
1143315-cerebro	41,6				
1143316-cerebro	83,8	73,4	18,0	5,0	8,0
1142188-cerebro	2909,2				
1142189-cerebro	4376,5				
1142191-cerebro	4288,7				
1142192-cerebro	3981,2				
1142193-cerebro	2933,5	3697,8	723,9	5,0	323,7

Tabla 21. Concentración de loperamida en el plasma de ratones FVB que reciben loperamida (sola)

Concentración de loperamida (ng/ml)									
Animal n.º	1143312	1143313	1143314	1143315	1143316	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	2500,0	430,0	599,0	679,0	925,0	1026,6	842,7	5	376,9
30	191,0	166,0	168,0	354,0	226,0	221,0	78,2	5	35,0
60	111,0	87,5	88,0	26,0	94,5	81,4	32,4	5	14,5
ABC(0-1 h)	44417,5	43377,5	43440,0	47625,0	45132,5	44798,5	1740,0	5	778,2
min × ng/ml									

Tabla 22. Concentración de loperamida en el plasma de ratones FVB que reciben loperamida con elacridar

Concentración de loperamida (ng/ml)									
Animal n.º	1142188	1142189	1142191	1142192	1142193	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	1220,0	306,0	376,0	511,0	2530,0	988,6	935,3	5	418,3
30	--	115,0	178,0	163,0	282,0	184,5	70,3	4	35,2
60	--	106,0	134,0	270,5	48,3	139,7	94,2	4	47,1
ABC(0-1 h)	--	42252,5	44405,0	46040,0	45978,8	44669,1	1779,9	4	890,0
min × ng/ml									

5

Tabla 23. Concentración de elacridar en el plasma de ratones FVB que reciben elacridar más loperamida

Concentración de elacridar (ng/ml)									
Animal n.º	1142188	1142189	1142191	1142192	1142193	Media	DE	n	EE
tiempo (min)									
5	1765	917	835	939	1230	1137	382	5	171
60	--	914	760	1324	888	972	244	4	122

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una formulación en nanopartículas de elacridar, en donde el elacridar consigue uno o varios de:

- a. una $C_{máx}$ de al menos 500 ng/ml;
- b. una biodisponibilidad de al menos 0,2;
- c. un ABC(0-48 h) de al menos 900 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$;
- d. un ABC(0- ∞) de al menos 1100 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{min}$; y
- e. una semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de al menos 10 h;

cuando la composición se administra por vía oral con sonda gástrica a 100 mg/kg a ratonas Sprague-Dawley hembra en ayuno.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos aproximadamente el 1% de elacridar, peso/peso (p/p).

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición o formulación en nanopartículas comprende además un potenciador de permeación, tal como un potenciador de permeación seleccionado del grupo que consiste en succinato de polietilenglicol y D- α -tocoferol (TPGS), dioctilsulfosuccinato de sodio, caprato de sodio, N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato de sodio (SNAC), laurilsulfato de sodio, salicilato de sodio, ácido oleico, lecitina, alcohol deshidratado, Tween, Span, estearato de polioxietileno 40, estearato de polioxietileno 50, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (VP/AV), poli(ácido láctico-co-glucólico), edetato disódico, propilenglicol, monoleato de glicerol, fusieatos, sales biliares, octoxinol, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos y tensioactivos catiónicos.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el potenciador de permeación es TPGS, preferiblemente en donde la composición comprende al menos aproximadamente el 1%, 5% o 16% de TPGS p/p.

5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende además un potenciador de la solubilidad, tal como un potenciador de la solubilidad seleccionado de TPGS, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, etanol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido, Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, polisorbato 20, polisorbato 80, Solutol HS 15, monoleato de sorbitano, poloxámero 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767, ésteres de uno y dos ácidos grasos de PEG 300, 400 o 1750, lípidos insolubles en agua, líquidos/semisólidos orgánicos, y ciclodextrinas.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el potenciador de solubilidad es poloxámero 407, preferiblemente en donde la composición comprende al menos aproximadamente al 5% de poloxámero 407 p/p.

7. Una composición que comprende una formulación en nanopartículas de elacridar, en donde la formulación en nanopartículas comprende elacridar y TPGS, preferiblemente en donde la formulación en nanopartículas comprende aproximadamente el 5% de elacridar y aproximadamente el 1% de TPGS, p/p.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la formulación en nanopartículas está diluida en una solución acuosa de TPGS hasta una concentración final de al menos el 16% de TPGS.

9. Una composición que comprende una formulación en nanopartículas de elacridar, en donde la formulación en nanopartículas comprende elacridar y poloxámero 407, preferiblemente en donde la formulación en nanopartículas comprende aproximadamente el 5% de elacridar y aproximadamente el 5% de poloxámero 407, p/p.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la formulación en nanopartículas está diluida en un solvente acuoso.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición o la formulación en nanopartículas comprende además un agente terapéutico, en donde el agente terapéutico es un modulador de una diana biológica, preferiblemente en donde la diana biológica se selecciona de uno o varios miembros del grupo que consiste en enzimas, receptores, canales iónicos, ácidos nucleicos, ribosomas, hormonas, vitaminas, citocinas, quimiocinas, sustratos, metabolitos, proteínas, moléculas de transporte, mecanismos fisicoquímicos e interacciones entre antígeno y anticuerpo.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente terapéutico es un inhibidor de cinasas, tal como un inhibidor de cinasas seleccionado del grupo que consiste en ABT-869, afatinib (BIBW-2992), AMG-706, AMN-107, amuvatinib, AST-487, axitinib (AG-013736), AZD-152HQA, AZD-2171, BIBF-1120, BIRB-796, BMS-

540215, bosutinib, cabozantinib, canertinib (CI-1 033), CHIR-258/TKI-258, crizotinib, dasatinib, DMBI, dovitinib, erlotinib, everólimus, EXEL-2880/GSK-1363089, gefitinib, GW-786034, imatinib, JNJ-28312141, Ki-20227, Ki8751, lapatinib, masitinib (AB-1010), midostaurina (PKC-412), motesanib, neratinib (HKI-272), nilotinib, OSI-930, pazopanib, PD-173955, PLX-4720, ponatinib, PTK-787, quizartinib (AC220), R406, regorafenib, SKI-606, sorafenib, estaurosporina, SU-14813, sunitinib, tandutinib (MLN-518), telatinib, temsirólimus, tivozanib, vandetanib, vatalanib, y vemurafenib.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para ser usada en el tratamiento de una afección, en donde el tratamiento con un agente terapéutico está inhibido por la actividad de BCRP y/o P-GP, en combinación con un agente terapéutico útil para el tratamiento de la afección, en donde la composición incrementa la concentración del agente terapéutico en el tejido o célula diana con respecto a la administración monoterápica del agente terapéutico.

14. La composición para ser usada de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la afección es una afección neurológica, tal como una afección neurológica seleccionada de neurofibromatosis; síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos; cáncer cerebral primario, tal como glioblastoma multiforme; metástasis cerebrales secundarias, tal como metástasis cerebral del cáncer de mama o del cáncer de pulmón; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

15. La composición para ser usada de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en donde la composición y el agente terapéutico se administran simultáneamente al sujeto bien (i) por de vías de administración independientes o (ii) en una única composición.

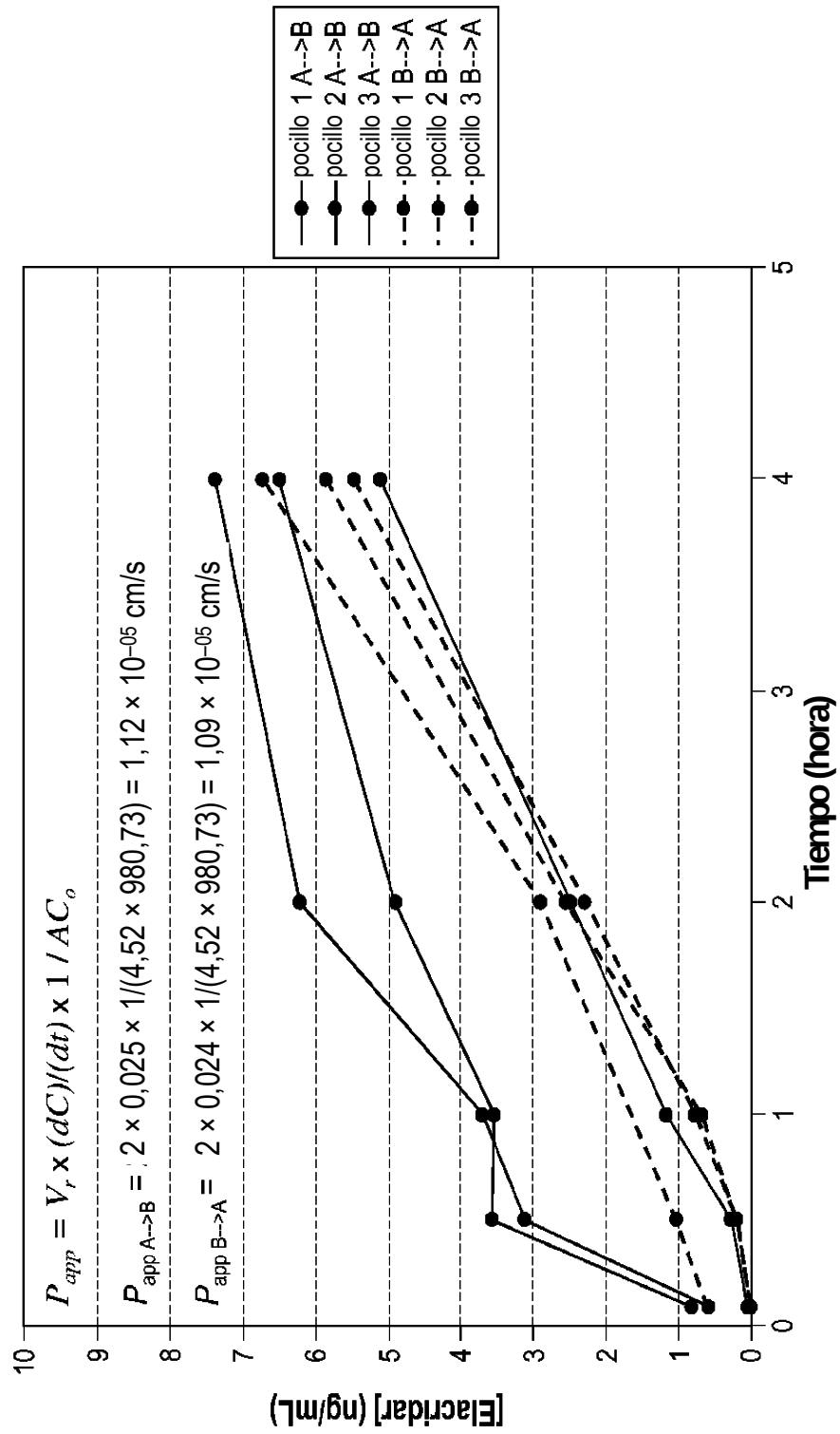
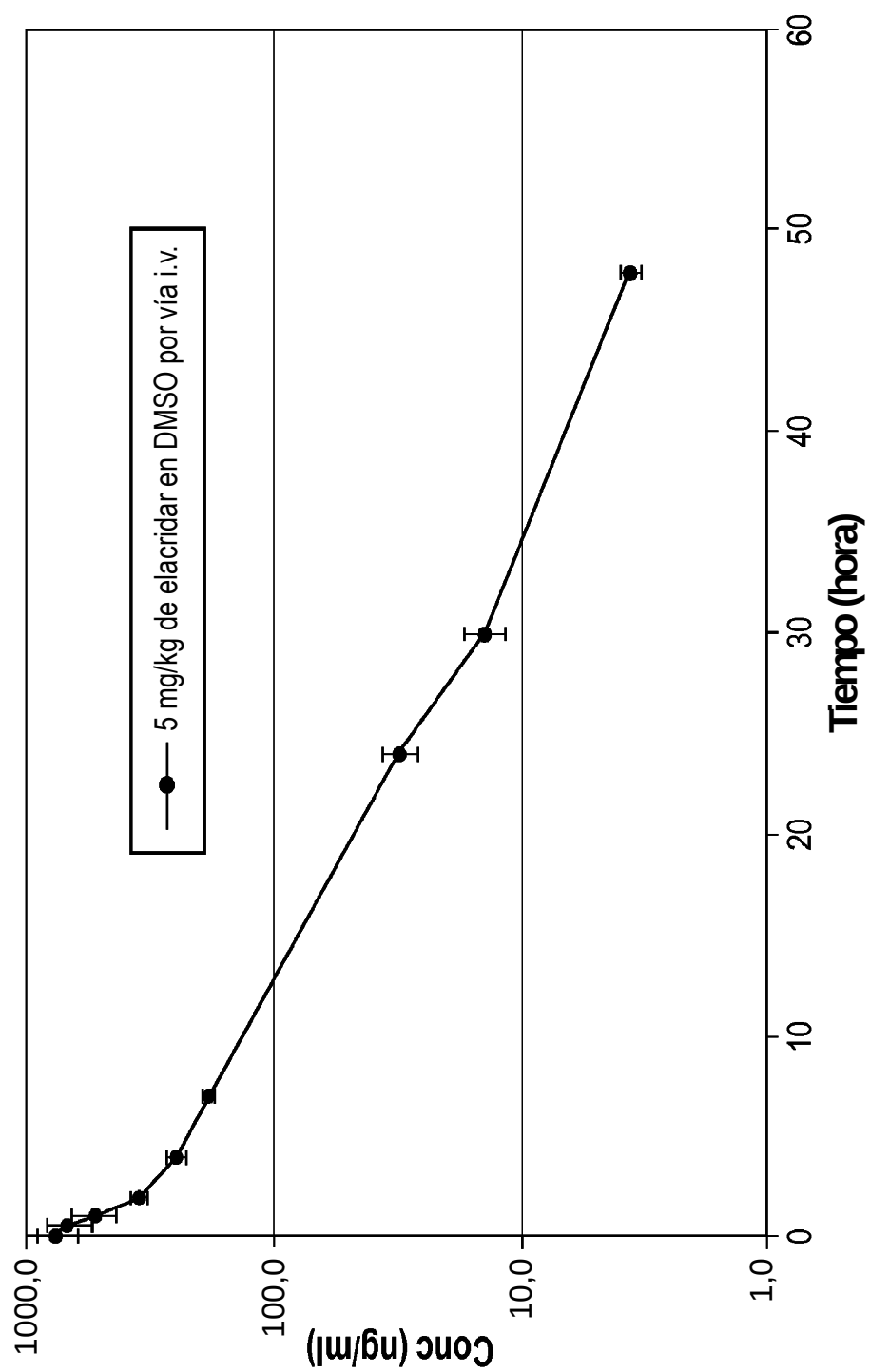


Fig. 1

**Fig. 2**

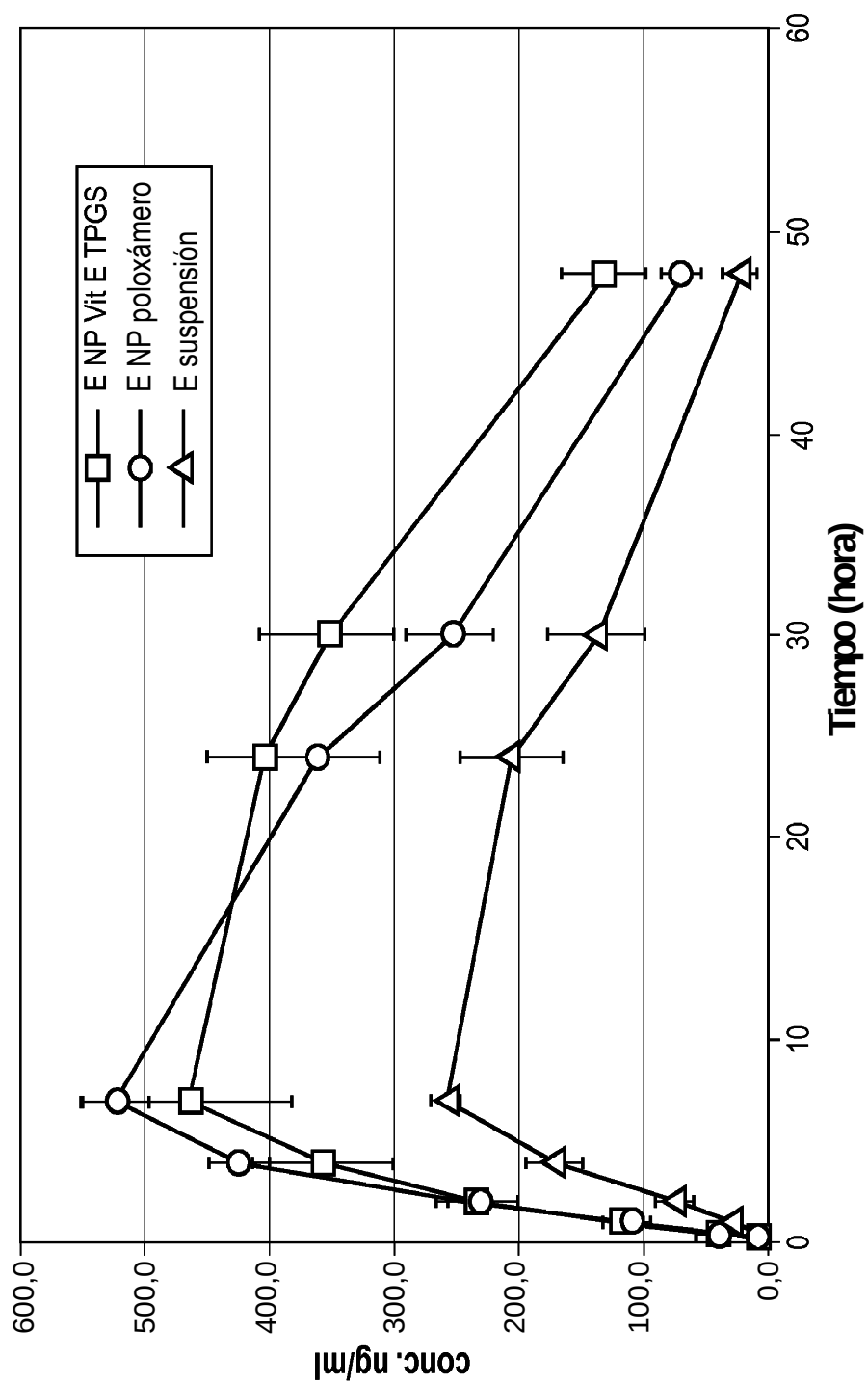


Fig. 3