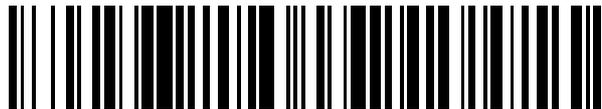


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 373**

51 Int. Cl.:

A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2012 PCT/US2012/021853**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012 WO12100043**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2012 E 12736469 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2665471**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprenden MGBG**

30 Prioridad:

19.01.2011 US 201161434269 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.04.2018

73 Titular/es:

**PATHOLOGICA, LLC. (100.0%)
863 Mitten Road, Suite 101
Burlingame, CA 94010, US**

72 Inventor/es:

**MCKEARN, JOHN y
BLITZER, JEREMY**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 662 373 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

Formas de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprenden MGBG

Aquí se describen formas de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprenden MGBG, y su aplicación para el tratamiento mejorado de enfermedades con efectos secundarios reducidos.

5 La MGBG (metilgloxal-bis(guanilhidrazona); mitoguazona) es un inhibidor competitivo de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (AMD-I), que cataliza la síntesis de espermidina (una poliamina). Las poliaminas derivadas de aminoácidos se han asociado durante mucho tiempo con el crecimiento celular y el cáncer, y oncogenes específicos y genes supresores de tumores regulan el metabolismo de las poliaminas. La inhibición de la biosíntesis de poliaminas ha demostrado ser generalmente ineficaz como estrategia anticancerígena en ensayos clínicos, pero es
10 una potente estrategia de quimioprevención del cáncer en estudios preclínicos. A pesar de su nuevo mecanismo de acción y prometedores datos preclínicos, los ensayos clínicos iniciales de MGBG cesaron a mediados de la década de 1960 debido a la severa toxicidad particularmente para los tejidos autorenovables, que incluyen la médula ósea y el tracto intestinal (por ejemplo, severa mucositis), que dependían tanto de la dosis como del programa

15 En cualquier caso, la investigación continuó con la MGBG. Varios estudios han examinado usos potenciales en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y regímenes de dosificación innovadores, diseñados para minimizar los efectos secundarios y la dosis cuando sea posible. Otros se han centrado en dilucidar los modos de acción de la MGBG en el cuerpo. Sin embargo, otros han investigado la actividad de la MGBG en enfermedades distintas al cáncer.

20 Quizás debido a los hallazgos clínicos negativos junto con la falta de biodisponibilidad oral demostrada en estos estudios iniciales, la MGBG se ha limitado al uso intravenoso hasta la fecha. Como cuestión práctica, esto presenta varios problemas para el tratamiento de muchas enfermedades, particularmente las afecciones crónicas o recurrentes. La administración vía inyección IV o infusión debe ser realizada por un profesional médico en un entorno hospitalario. Esto no solo presenta un inconveniente y un mayor coste para el sujeto, sino que también lo expone a infecciones y enfermedades hospitalarias, esto último tanto por venopunción como por la visita al hospital o clínica en sí misma. En individuos inmunocomprometidos como, por ejemplo, aquellos con VIH o SIDA, individuos que se someten a tratamiento con agentes inmunosupresores, y los ancianos, esta es una preocupación relevante. De este modo, un sujeto con una afección crónica a largo plazo, tal como un trastorno autoinmune o hiperproliferativo, o un médico que trata a un sujeto de este tipo, puede considerar que el coste, la inconveniencia y los riesgos de tal tratamiento son más importantes que cualquier beneficio terapéutico potencial que pueda ofrecer el fármaco.
30

Una formulación oral de MGBG, por el contrario, presenta varios beneficios. En primer lugar, una formulación oral, por ejemplo, una simple cápsula o comprimido, se puede tomar fuera de un entorno hospitalario, lo que aumenta el potencial de facilidad de uso y cumplimiento. Esto permite que un sujeto evite los riesgos de infección concomitantes con la administración intravenosa y las visitas al hospital. Cuando el tratamiento temprano puede prevenir el desarrollo de complicaciones de la enfermedad, esto es de particular beneficio. La administración crónica de dosis bajas de MGBG es prácticamente imposible en una formulación IV. Adicionalmente, la administración oral generalmente evita el pico de alta concentración y el aclaramiento rápido asociados con una dosis de bolo IV. Otra ventaja más de un fármaco oral sería la capacidad de formular MGBG en forma de una composición de combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes.
35

40 Sin embargo, debido a que se han publicado efectos secundarios gastrointestinales en el curso de la terapia oral de MGBG, y debido a que se ha publicado que estos efectos secundarios aumentan en frecuencia y gravedad con la dosis, la toxicidad gastrointestinal oral limitante de la dosis es motivo de preocupación. Adicionalmente, en estudios previos se observó una correlación entre especies por lo que a medida que aumenta el área de superficie corporal, el T_{max} disminuye y la C_{max} aumenta, lo que culmina en inmediata irritación/emesis gástrica en perros; véase, por ejemplo, la Fig. 1. Preocupaba si los seres humanos tendrían una reacción similar al fármaco. Las formas de dosificación en las que se controla la localización dentro del tracto GI y el momento de la liberación del fármaco, por ejemplo, las formulaciones de liberación retardada, representan una solución práctica en el caso de que la toxicidad GI se convierta en un problema en la clínica.
45

50 Por consiguiente, se describen aquí formas de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprenden MGBG para el tratamiento de la enfermedad.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 representa un gráfico que muestra que a medida que se incrementa el área de la superficie corporal en las especies a las que se administra MGBG, T_{max} disminuye mientras que C_{max} aumenta.

55 La FIG. 2 representa las curvas de tiempo versus concentración de fármaco para cápsulas estándar y entéricamente revestidas en perros, dosificadas a 10 mg/kg.

La FIG. 3 representa las curvas de tiempo versus concentración de fármaco para cápsulas estándar y entéricamente revestidas en perros, dosificadas a 30 mg/kg.

La FIG. 4 representa las curvas de tiempo versus concentración de fármaco para cápsulas estándar y entéricamente revestidas en perros, dosificadas a 100 mg/kg.

- 5 La FIG. 5 representa las curvas de tiempo versus concentración de fármaco para cápsulas estándar y entéricamente revestidas en perros, a todas las dosis ensayadas (10, 30 y 100 mg/kg).

La FIG. 6 representa un gráfico de barras que permite una comparación visual de C_{max} y T_{max} de MGBG en cápsulas estándar y entéricamente revestidas en todas las dosis probadas (10, 30 y 100 mg/kg).

Se proporciona aquí una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprende MGBG.

- 10 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación de liberación controlada que comprende MGBG se escoge de entre liberación prolongada, liberación sostenida, liberación retardada y liberación pulsada.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación de liberación controlada que comprende MGBG es un comprimido de liberación retardada o una cápsula de liberación retardada.

- 15 También se proporciona un comprimido de liberación retardada o una cápsula de liberación retardada que comprende MGBG, en la que la cápsula o comprimido comprende un revestimiento entérico.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comprende uno o más de acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato succinato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (acetato succinato de hipromelosa), poli(acetato ftalato de vinilo) (PVAP), copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico / acrilato de metilo, copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo, alginato de sodio y ácido esteárico.

- 20

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico se aplica al comprimido.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico se aplica a la cápsula.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo.

En ciertas realizaciones, el copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo es Eudragit® L100-55.

- 25 En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comienza a disolverse sustancialmente, y comienza la liberación de fármaco, en el duodeno.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comienza a disolverse sustancialmente y la liberación del fármaco comienza alrededor de 1/2 o más horas después de la ingestión.

- 30 En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comienza a disolverse sustancialmente y la liberación del fármaco comienza alrededor de 1 o más horas después de la ingestión.

En ciertas realizaciones, la cápsula entéricamente revestida que comprende MGBG exhibe efectos secundarios reducidos en pacientes en comparación con una cápsula no entéricamente revestida. En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios se reducen en por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, o por lo menos 90% en comparación con una cápsula no entéricamente revestida. En ciertas realizaciones, es la incidencia global de dichos efectos secundarios la que se reduce. En otras realizaciones, es la gravedad de dichos efectos secundarios la que se reduce. En ciertas realizaciones, se reducen tanto la incidencia como la gravedad de dichos efectos secundarios.

- 35

En ciertas realizaciones, se proporciona una cápsula entéricamente revestida que no tiene efectos secundarios sustancialmente limitantes de la dosis.

- 40

En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios son gastrointestinales.

En ciertas realizaciones se proporciona una cápsula entéricamente revestida que comprende MGBG que exhibe efectos secundarios reducidos en pacientes en comparación con una cápsula no entéricamente revestida y está biodisponible oralmente. En ciertas realizaciones, el porcentaje de biodisponibilidad está entre alrededor de 10 y alrededor de 50%. En ciertas realizaciones, el porcentaje de biodisponibilidad está entre alrededor de 20 y alrededor de 40%. En ciertas realizaciones, el porcentaje de biodisponibilidad está entre alrededor de 30 y alrededor de 40%. En ciertas realizaciones, el porcentaje de biodisponibilidad es de alrededor de 35%.

- 45

En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de náuseas, emesis (vómitos), diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, ulceración oral, faringitis, estomatitis, irritación de la mucosa gástrica y

ulceración gastrointestinal.

5 En ciertas realizaciones, la emesis se reduce en por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, o por lo menos 90% en comparación con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido. En ciertas realizaciones, la emesis se reduce por lo menos en un 50% en comparación con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido. En ciertas realizaciones, la emesis se reduce en por lo menos un 70% en comparación con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido. En ciertas realizaciones, la emesis se reduce por lo menos en un 80% en comparación con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido. En ciertas realizaciones, la emesis se reduce por lo menos en un 90% en comparación con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido.

10 En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de la inhibición de la proliferación de la mucosa gastrointestinal, la inhibición de la migración de las células del lumen epitelial en desarrollo y la inhibición de la diferenciación de células madre o progenitoras en las células del lumen epitelial.

15 En ciertas realizaciones, se proporciona una cápsula entéricamente revestida que exhibe aumentos proporcionales a la dosis en C_{max} y AUC.

En ciertas realizaciones se proporciona una cápsula entéricamente revestida que exhibe una semivida comparable a un estándar de referencia que no está entéricamente revestido.

En ciertas realizaciones se proporciona un comprimido que comprende adicionalmente un revestimiento de sellado entre el comprimido y el revestimiento entérico.

20 En ciertas realizaciones, se proporciona un comprimido que comprende adicionalmente un revestimiento de liberación prolongada.

En ciertas realizaciones se proporciona un comprimido que comprende adicionalmente un revestimiento de liberación inmediata que contiene MGBG sobre el revestimiento de liberación prolongada.

25 En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico se aplica a micropelets que comprenden MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, y los micropelets están encerrados en una cápsula.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico se aplica a esferoides que comprenden MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, y los esferoides están encerrados en una cápsula.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico se aplica a la cápsula.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo.

30 En ciertas realizaciones, el copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo es Eudragit® L100-55.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comienza a disolverse sustancialmente y comienza la liberación del fármaco en el duodeno.

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comienza a disolverse sustancialmente y la liberación del fármaco comienza alrededor de 1 o más horas después de la ingestión.

35 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica oral no tiene efectos secundarios sustancialmente limitantes de la dosis.

En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios son gastrointestinales.

En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de náuseas, emesis, diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, ulceración oral, faringitis, estomatitis y ulceración gastrointestinal.

40 En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de la inhibición de la proliferación de la mucosa gastrointestinal, la inhibición de la migración de células del lumen epitelial en desarrollo, y la inhibición de la diferenciación de células madre o progenitoras en células del lumen epitelial.

45 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada tiene un T_{max} de alrededor de 1 hora a alrededor de 14 horas. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada tiene un T_{max} de alrededor de 1 hora a alrededor de 8 horas. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada tiene un T_{max} de alrededor de 1 hora a alrededor de 4 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 1 hora a 2 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 2 horas a 3 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 3 horas a 4 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 4 horas a 5 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 5 horas a 6 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 6 horas a 7 horas. En realizaciones adicionales, el T_{max} es de 7 horas a 8 horas. En realizaciones adicionales,

50

- está entéricamente revestido. En realizaciones adicionales, la cápsula de liberación retardada entéricamente revestida tiene un AUC de MGBG entre alrededor de 30% y alrededor de 50% menos que un estándar de referencia que no está entéricamente revestido. En ciertas realizaciones se proporciona una cápsula de liberación retardada que comprende entre alrededor de 25 y alrededor de 350 mg/kg de MGBG, en las que dicha cápsula comprende un revestimiento entérico, y en las que el AUC de MGBG es alrededor de 40% menor que un estándar de referencia que no está entéricamente revestido.
- 5
- También se proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada que comprende dihidrocloruro de MGBG hidrato en cápsulas entéricamente revestidas para liberación duodenal. En ciertas realizaciones, en las que el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo. En ciertas realizaciones, el copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo es Eudragit® L100-55. En ciertas realizaciones, en las que la cápsula comprende 25-350 mg de MGBG. En ciertas realizaciones, se reducen los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes en comparación con una cápsula no entéricamente revestida.
- 10
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de liberación prolongada.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula que comprende micropellets de MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, estando revestidos dichos micropellets con un revestimiento entérico, y opcionalmente con un revestimiento de sellado debajo del revestimiento entérico.
- 15
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula que comprende esferoides de MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, estando revestidos dichos esferoides con un revestimiento entérico, y opcionalmente con un revestimiento de sellado debajo del revestimiento entérico.
- 20
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula que comprende MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, estando revestida dicha cápsula con un revestimiento entérico, y opcionalmente con un revestimiento de sellado debajo del revestimiento entérico.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es un comprimido que tiene un revestimiento entérico. En realizaciones adicionales, el comprimido de liberación retardada comprende un revestimiento entérico aplicado directamente al comprimido. En otras realizaciones, el comprimido de liberación retardada comprende un revestimiento de sellado aplicado directamente al comprimido y un revestimiento entérico.
- 25
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación se escoge de entre liberación prolongada y liberación sostenida.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende adicionalmente un hidrogel.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende micropellets que tienen por lo menos una capa que comprende dicha MGBG y por lo menos una capa que comprende por lo menos un éter de celulosa.
- 30
- En ciertas realizaciones, los éteres de celulosa se escogen de metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o celulosa microcristalina.
- En ciertas realizaciones, la capa de éter de celulosa comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende micropellets que tienen revestida sobre una semilla una primera capa que comprende dicha MGBG y una segunda capa que comprende etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- 35
- En ciertas realizaciones, la segunda capa constituye de alrededor de 2% a alrededor de 10% en peso del micropellet.
- En ciertas realizaciones, la segunda capa comprende 70-90% en peso de etilcelulosa y alrededor de 10-30% en peso de hidroxipropilcelulosa.
- 40
- En ciertas realizaciones, la capa de éter de celulosa comprende 80-90% en peso de etilcelulosa y alrededor de 10-20% en peso de hidroxipropilcelulosa.
- En ciertas realizaciones, la capa de éter de celulosa comprende de alrededor de 3 partes de etilcelulosa a alrededor de 1 parte de hidroxipropilcelulosa.
- En ciertas realizaciones, la capa que comprende MGBG comprende adicionalmente una polivinilpirrolidona.
- 45
- En ciertas realizaciones, dicha polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de alrededor de 30.000 a alrededor de 50.000.
- En ciertas realizaciones, dicha polivinilpirrolidona tiene un peso molecular de alrededor de 40.000.
- En otras realizaciones, la forma de dosificación comprende esferoides que comprenden MGBG y un éter de celulosa.

En ciertas realizaciones, los micropellets tienen diámetros en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 0,7 mm.

5 También se proporciona aquí una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprende MGBG junto con por lo menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel de MGBG en plasma sistémico terapéuticamente efectivo cuando se administra oralmente a un sujeto, que no tiene efectos secundarios sustancialmente limitantes de la dosis. En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios son gastrointestinales. En realizaciones adicionales, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de náuseas, emesis, diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, ulceración oral, faringitis, estomatitis y ulceración gastrointestinal. En realizaciones adicionales, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de la inhibición de la proliferación de la mucosa gastrointestinal, la inhibición de la migración de células del lumen epitelial en desarrollo y la inhibición de la diferenciación de células madre o progenitoras en células del lumen epitelial. En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios se escogen de trombocitopenia, leucopenia, flebitis, laringitis, celulitis, dermatitis e hipoglucemia.

15 También se proporciona aquí una composición farmacéutica oral de baja dosis para administración crónica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de MGBG y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que no tiene efectos secundarios gastrointestinales sustanciales. En ciertas realizaciones, La composición farmacéutica oral para administración crónica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de MGBG y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que no tiene efectos secundarios gastrointestinales sustanciales, produce un nivel en plasma terapéuticamente efectivo de MGBG durante por lo menos un período de 24 horas en el sujeto con dosificación una vez al día.

20 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula en forma de un comprimido o cápsula. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

0,1-50% de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliamina;

0,1-99,9% de una carga;

0-10% de un disgregante;

25 0-5% de un lubricante; y

0-5% de un deslizante.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

0,1-50% de MGBG;

0,1-99,9% de una carga;

30 0-10% de un disgregante;

0-5% de un lubricante; y

0-5% de un deslizante.

En realizaciones adicionales, dicha carga se escoge de entre un azúcar, un almidón, una celulosa y un poloxámero;

dicho disgregante se escoge de entre povidona y crospovidona;

35 dicho lubricante es estearato de magnesio; y

dicho deslizante es dióxido de silicio.

En realizaciones adicionales,

dicha carga se escoge de entre lactosa y celulosa microcristalina;

dicho disgregante se escoge de entre povidona y crospovidona;

40 dicho lubricante es estearato de magnesio; y

dicho deslizante es dióxido de silicio.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

10-300 mg de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliamina, que constituye

2-50% del contenido del comprimido o del contenido de relleno de la cápsula;

0-10% de un disgregante;
 0-5% de un lubricante;
 0-5% de un deslizante; y
 30-98% de una carga.

5 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

10-300 mg de MGBG, que constituye el 2-50% del contenido del comprimido o del contenido del relleno de la cápsula;

0-10% de un disgregante;
 0-5% de un lubricante;

10 0-5% de un deslizante; y
 30-98% de una carga.

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica comprende

0,1-10% de un aglomerante;
 0-5% de un tensioactivo;

15 0-10% de un disgregante intergranular; y
 0-10% de un disgregante extragranular.

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente

0-10% de un aglomerante;
 0-5% de un tensioactivo;

20 0-10% de un disgregante intergranular; y
 0-10% de un disgregante extragranular.

En realizaciones adicionales,

dicho aglomerante se escoge de entre copolividona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y povidona;

25 dicho agente tensioactivo se escoge de entre monooleato de polioxietileno(20)sorbitán, un poloxámero y laurilsulfato de sodio;

dicho disgregante intergranular se escoge de entre croscarmelosa sódica, almidonglicodato de sodio y crospovidona;
 y

dicho disgregante extragranular se escoge de entre croscarmelosa sódica, almidonglicodato de sodio y crospovidona.

30 También se proporciona aquí un método para tratar, o retrasar el inicio o desarrollo de una afección en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada que comprende MGBG. En ciertas realizaciones, la MGBG se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva.

35 También se proporciona aquí un método de tratamiento de una afección en un sujeto que lo necesita que comprende la administración de una composición farmacéutica oral que comprende MGBG y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y otro agente terapéutico.

40 En ciertas realizaciones, la MGBG se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. En otras realizaciones, la MGBG se administra en una cantidad subterapéutica. En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. En otras realizaciones, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad subterapéutica. En ciertas realizaciones, la MGBG y el otro agente terapéutico se administran juntos en cantidades que serían individualmente subterapéuticas pero que juntas son terapéuticamente efectivas. En otras realizaciones, la MGBG y el otro agente terapéutico se administran juntos en cantidades que son terapéuticamente efectivas individualmente.

También se proporciona aquí un método para tratar una afección que comprende la administración, a un paciente que lo necesite, de una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada que comprende MGBG.

En ciertas realizaciones, la afección es dolor. En ciertas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.

- 5 En ciertas realizaciones, dicha forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula entéricamente revestida que comprende MGBG.

En ciertas realizaciones, la administración de la cápsula entéricamente revestida que comprende MGBG da como resultado una reducción de los efectos secundarios gastrointestinales cuando se compara con un estándar de referencia que no está entéricamente revestido.

- 10 En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de náuseas, emesis, diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, ulceración oral, faringitis, estomatitis, irritación de la mucosa gástrica y ulceración gastrointestinal.

En ciertas realizaciones, dicho efecto secundario gastrointestinal es emesis.

- 15 En ciertas realizaciones, la MGBG se administra a un nivel de dosificación que daría como resultado efectos secundarios limitantes de la dosis si se administrara como una forma de dosificación sin revestimiento entérico.

- 20 Las formas de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada descritas aquí son útiles para dirigir la absorción de MGBG a una porción particular del tracto gastrointestinal, o para modular la administración temporal de MGBG, o ambas. Estos objetivos se pueden conseguir, por ejemplo, formulando MGBG en una forma de dosificación oral que tiene un revestimiento de película de liberación modificada, formulando MGBG en un sistema de hinchamiento, formulando MGBG en una matriz, formulando MGBG en un sistema de disoluciones controladas que usa partículas, gránulos, micropelets o esferoides revestidos de una composición farmacéutica de MGBG o por microencapsulación, o formulando MGBG en un sistema de administración osmóticamente activo.

- 25 Para dirigir la absorción de MGBG a una porción particular del tracto gastrointestinal, los revestimientos de película y los sistemas de hinchamiento son particularmente útiles. Los sistemas de hinchamiento representan un medio para atacar la absorción del fármaco en el estómago. Tal forma de dosificación comprendería MGBG en una matriz de material que se expandiría al contacto con el medio acuoso del estómago, evitando el paso al duodeno. Los hidrogeles son un ejemplo de tal material. Típicamente, un hidrogel comprende, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(acrilato de sodio), polímeros y/o copolímeros de acrilato con una abundancia de grupos hidrófilos.

- 30 Cuando se desea dirigir al intestino delgado, es útil un revestimiento de película. Un tipo de revestimiento de película es un revestimiento entérico, que está diseñado para permanecer intacto en el estómago, pero se disuelve y libera fármaco en el intestino delgado. La liberación en el intestino delgado puede ser deseable si, por ejemplo, el fármaco se inactiva o se vuelve menos útil por reacción con fluidos gástricos, o si el fármaco provoca irritación gástrica o efectos secundarios relacionados, como náuseas y/o emesis.

- 35 La mayoría de los revestimientos entéricos consiguen la liberación retardada en virtud de ser resistentes a la disolución a pH bajo, como el que se encuentra en el estómago, pero que se disocian más fácilmente en el entorno de pH más alto del intestino delgado. Por lo tanto, los revestimientos entéricos más efectivos son ácidos débiles con pKas de alrededor de 3 a alrededor de 5. Adicionalmente, se pueden usar revestimientos que responden a la degradación enzimática intestinal.

- 40 Los revestimientos entéricos que son lábiles al pH se forman típicamente de polímeros, opcionalmente en combinación con agentes plastificantes y otros excipientes. Se puede usar goma laca y gelatina, pero la polimerización se debe controlar cuidadosamente o los contenidos de la forma de dosificación no se liberarán. Los polímeros apropiados incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), poli(acetato ftalato de vinilo) (PVAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de ácido metacrílico / éster de ácido metacrílico, copolímero de acrilato de etilo / metacrilato de metilo /
45 ácido metacrílico y copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo, acetato trimelato de celulosa (CAT), carboximetilcelulosa (CMEC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y copolímeros acrílicos. Los copolímeros preparados están comercialmente disponibles en muchas formas, tales como suspensiones acuosas, disoluciones orgánicas y polvos, para la liberación de fármaco a diversas partes del intestino delgado, tales como el duodeno, yeyuno o íleon. Por ejemplo, la serie de revestimientos Eudragit® está disponible en Evonik Inds.,
50 y la serie Surelease® de Colorcon.

- Alternativamente o además de un revestimiento entérico, se puede emplear un revestimiento de liberación sostenida. Dicho revestimiento sería útil cuando la liberación rápida del fármaco provoca efectos secundarios indeseables. Los materiales apropiados para crear un revestimiento de liberación sostenida incluyen, además de los polímeros anteriores: mezclas de ceras con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ácido palmítico, monopalmitato de glicerilo y/o alcohol cetílico; etilcelulosa; resinas acrílicas; acetatos de celulosa; y elastómeros de
55

silicona.

Los métodos para revestir las formas de dosificación con revestimientos entéricos de liberación sostenida o entéricos de liberación sostenida incluyen el secado por pulverización (revestimiento en cubeta), el revestimiento en columna de suspensión en aire y el revestimiento en polvo electrostático seguido de fijación térmica. El método de revestimiento en cubeta es útil para depositar un revestimiento sustancial sobre el comprimido; en ciertas realizaciones, 3%-4% del peso del comprimido se deposita como revestimiento, pero puede ser significativamente mayor, hasta alrededor de 15%. Cuando se desea un revestimiento más delgado, es útil la técnica de revestimiento en suspensión en aire. La capa de sellado inicial se puede aplicar en un aparato de lecho fluido Aeromatic Strea™ equipado con una columna Wurster y un sistema de boquilla de pulverización inferior. El método electrostático puede ser útil cuando es deseable evitar el uso de disolventes, cuando las formas de dosificación se deben revestir parcialmente, o cuando se desea una precisión en la deposición o incluso una mayor delgadez del revestimiento.

En ciertas realizaciones, las unidades de dosificación oral de MGBG de la invención comprenden por lo menos un núcleo que contiene MGBG, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, el núcleo puede contener de alrededor de 10% en peso a alrededor de 90% en peso de MGBG. El núcleo que contiene la MGBG puede estar en una formulación de liberación sostenida o se pueden seleccionar otros núcleos apropiados como los que se describen con mayor detalle a continuación. En ciertas realizaciones, se proporcionan un revestimiento de liberación retardada y/o un revestimiento entérico sobre el núcleo.

El revestimiento de liberación retardada y/o un revestimiento entérico (película de control de la velocidad) se puede aplicar directamente al núcleo de MGBG, o pueden existir capas intermedias de revestimiento situadas entre el núcleo de MGBG y cualquier revestimiento superior. Opcionalmente, se puede colocar un sello adicional o un revestimiento superior fuera del revestimiento entérico.

En ciertas realizaciones, el núcleo de MGBG está provisto de capas adicionales que proporcionan una formulación de liberación sostenida que contiene componentes de control de la velocidad. Típicamente, dichos componentes de control de la velocidad son polímeros de control de la velocidad seleccionados de polímeros hidrófilos y polímeros plastificados inertes. Los polímeros hidrófilos que controlan la velocidad apropiada incluyen, sin limitación, poli(alcohol vinílico) (PVA), hipromelosa y sus mezclas. Los ejemplos de polímeros "plásticos" inertes o insolubles apropiados incluyen, sin limitación, uno o más polimetacrilatos (es decir, polímero Eudragit®). Otros materiales poliméricos de control de la velocidad apropiada incluyen, por ejemplo, hidroxialquilcelulosas, poli(óxidos de etileno), alquilcelulosas, carboximetilcelulosas, derivados hidrófilos de celulosa y polietilenglicol.

De este modo, en ciertas realizaciones, la formulación de la invención contiene uno o más revestimientos sobre el núcleo de MGBG. En otras realizaciones más, el núcleo puede contener un revestimiento de sellado no funcional (es decir, un revestimiento que no afecta a la velocidad de liberación) y un segundo revestimiento funcional. El revestimiento entérico se puede aplicar directamente al núcleo no revestido, o se puede aplicar sobre un revestimiento de sellado inicial.

En ciertas realizaciones, se puede aplicar un revestimiento de sellado inicial directamente al núcleo. Aunque los componentes de este revestimiento de sellado pueden ser modificados por un experto en la técnica, el revestimiento de sellado se puede seleccionar de entre polímeros apropiados tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa, poli(alcohol vinílico) y sus combinaciones, que opcionalmente contienen plastificantes y otros componentes deseables. Un revestimiento de sellado particularmente apropiado contiene HPMC. Por ejemplo, se puede aplicar un revestimiento de sellado en forma de una disolución de HPMC a una concentración de alrededor de 3% peso/peso a 25% peso/peso. En ciertas realizaciones, el revestimiento de sellado se puede aplicar en forma de una disolución de HPMC a una concentración de alrededor de 5% peso/peso a alrededor de 7,5% peso/peso. En ciertas realizaciones, el revestimiento de sellado inicial está en el intervalo de alrededor de 1% peso/peso a alrededor de 3% peso/peso, o alrededor de 2% peso/peso, del núcleo no revestido. En otra realización, se utiliza un revestimiento de sellado disponible comercialmente que contiene HPMC, entre otros componentes inertes. Uno de tales revestimientos de sellado comercialmente disponibles es Opadry® Clear (Colorcon, Inc.).

En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico contiene un producto que es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilatos, tal como el Eudragit® L 30 K55 disponible comercialmente (Rohm GmbH & Co. KG). Este revestimiento entérico se puede aplicar de manera que revista el núcleo en una cantidad de alrededor de 10% en peso a 20% en peso, o de alrededor de 12% en peso a alrededor de 17% en peso, o de alrededor de 15,5% en peso a 16,5% en peso del núcleo no revestido o inicialmente revestido. En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico está compuesto por un copolímero Eudragit® L30D-55 (Rohm GmbH & Co. KG), talco, citrato de trietilo y agua. En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico puede contener de alrededor de 7% en peso a alrededor de 9% en peso de una dispersión al 30% en peso de revestimiento de Eudragit® L 30 D55; de alrededor de 4% en peso a alrededor de 5% en peso de talco, de alrededor de 0,7% en peso a alrededor de 1% en peso de citrato de trietilo; un ajustador de pH tal como hidróxido de sodio y agua.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula que comprende micropelets de MGBG opcionalmente con uno o más excipientes, estando revestidos dichos micropelets con un revestimiento entérico, y opcionalmente con un revestimiento de sellado debajo del revestimiento entérico.

En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es una cápsula que comprende esferoides de MGBG y uno o más excipientes, estando revestidos dichos esferoides con un revestimiento entérico, y opcionalmente con un revestimiento de sellado debajo del revestimiento entérico.

5 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada es un comprimido que tiene un revestimiento entérico. En realizaciones adicionales, el comprimido de liberación retardada comprende un revestimiento entérico aplicado directamente al comprimido. En otras realizaciones, el comprimido de liberación retardada comprende un revestimiento de sellado aplicado directamente al comprimido y un revestimiento entérico.

10 En ciertas realizaciones, el revestimiento entérico comprende de alrededor de 1% a alrededor de 30% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende de 1% a 25%, o de 1% a 20%, o de 1% a 15% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende de 1% a 10%, o de 1% a 5% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende un porcentaje del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada escogida de entre alrededor de 1%, alrededor de 2%,
15 alrededor de 3%, alrededor de 4% y alrededor de 5%. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende de 5% a 10% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende un porcentaje del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada escogida de entre alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9% y alrededor de 10%. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico
20 comprende de 10% a 15% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende un porcentaje del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada escogida de entre alrededor de 11%, alrededor de 12%, alrededor de 13%, alrededor de 14% y alrededor de 15%. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende de 15% a 20% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico comprende un porcentaje del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada escogida de entre alrededor del 16%, alrededor del 17%, alrededor del 18%, alrededor del 19% y alrededor del 20%. En realizaciones adicionales, el revestimiento entérico
25 comprende de 20% a 30% del peso total de la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada. En estas realizaciones, el revestimiento entérico es sustancialmente uniforme en espesor.

30 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada se puede conseguir por medio de la formulación en una matriz. La matriz puede ser una matriz de liberación controlada, aunque se pueden usar matrices de liberación normal que tienen un revestimiento que controla la liberación del fármaco. Los materiales apropiados para su inclusión en una matriz de liberación controlada son

35 a) Polímeros hidrófilos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas y materiales derivados de proteínas. En ciertas realizaciones, los polímeros son éteres de celulosa. En realizaciones adicionales, los éteres de celulosa son hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbopol 934). La forma de dosificación oral puede contener entre 1% y 80% (en peso) de por lo menos un polímero hidrófilo o hidrófobo.

b) Plásticos insolubles, que incluyen acrilato de metilo, metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo) y polietileno.

40 c) Hidrocarburos digeribles de cadena larga (de C_8 - C_{50} , especialmente de C_{12} - C_{40}) sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras. En ciertas realizaciones, los hidrocarburos tienen un punto de fusión de entre 25° y 90°C. En realizaciones adicionales, los materiales de hidrocarburo de cadena larga son alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo digerible de cadena larga.

45 d) Polialquilenglicoles. La forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol.

50 Un método común de preparación es mezclar el fármaco y el material de matriz y a continuación comprimir en forma de un comprimido. Cuando se desea una dosis de imprimación, el comprimido se puede revestir entonces con una capa que contiene fármaco sustancialmente libre de material de matriz. Se puede añadir un revestimiento entérico adicional si se desea un retraso de la liberación.

En ciertas realizaciones, la matriz comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático de C_{12} - C_{36} y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. En realizaciones adicionales, el alcohol alifático es un alcohol alifático de C_{14} - C_{22} .

55 La hidroxialquilcelulosa puede ser, por ejemplo, una hidroxi-alquil de (C_1 a C_6)-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa. La cantidad de hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral se determinará, entre otros, por la velocidad precisa de liberación del fármaco requerida. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación oral contiene entre 5% y 25% (en peso) de la

hidroxialquilcelulosa. En realizaciones adicionales, la forma de dosificación oral contiene entre 6,25% y 15% de la hidroxialquilcelulosa.

5 El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En ciertas realizaciones, el alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetostearílico. La cantidad del alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral se determinará, como anteriormente, mediante la velocidad precisa de liberación del fármaco requerida. También dependerá de si el polialquilenglicol está presente o ausente de la forma de dosificación oral. En ciertas realizaciones, en ausencia de polialquilenglicol, la forma de dosificación oral puede contener entre 20% y 50% (en peso) del alcohol alifático. En otras realizaciones, cuando está presente polialquilenglicol en la forma de dosificación oral, entonces el peso combinado del alcohol alifático y el polialquilenglicol puede constituir entre 20% y 50% (en peso) de la dosificación total.

10 En ciertas realizaciones, la composición de liberación controlada comprende de alrededor de 5 a alrededor de 25% de resina acrílica y de alrededor de 8 a alrededor de 40% en peso de alcohol alifático en peso de la forma de dosificación total. Muchas resinas acrílicas están disponibles comercialmente. Los ejemplos incluyen toda la familia de copolímeros de formulación de la familia Eudragit®: Eudragit® RS PM es un ejemplo, Eudragit® RL 30 D es otro.

15 En general, la relación de, por ejemplo, hidroxialquilcelulosa o resina acrílica a alcohol alifático/polialquilenglicol determina, en gran medida, la velocidad de liberación del fármaco desde la formulación. En ciertas realizaciones, la relación de hidroxialquilcelulosa a alcohol alifático/polialquilenglicol está entre 1:2 y 1:4. En realizaciones adicionales, la relación está entre 1:3 y 1:4.

20 El polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol. En ciertas realizaciones, el polialquilenglicol es polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el peso molecular medio del polialquilenglicol está entre 1.000 y 15.000. En ciertas realizaciones, el peso molecular medio del polialquilenglicol está entre 1.500 y 12.000.

Otra matriz de liberación controlada apropiada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático de C₁₂ a C₃₆ y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

25 Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades apropiadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, adyuvantes de granulación, colorantes, aromatizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

30 Como una alternativa a una matriz de liberación controlada, la presente matriz puede ser una matriz de liberación normal que tiene un revestimiento que controla la liberación del fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende esferoides revestidos con película que contienen ingrediente activo y un agente esferonizante no soluble en agua. El término esferoide es conocido en la técnica farmacéutica y usualmente se refiere a un gránulo esférico que tiene un diámetro de entre 0,1 mm y 2,5 mm, especialmente entre 0,5 mm y 2 mm.

35 El agente esferonizante puede ser cualquier material farmacéuticamente aceptable que, junto con el ingrediente activo, pueda ser esferonizado para formar esferoides. La celulosa microcristalina es un ejemplo de un agente esferonizante. Una celulosa microcristalina apropiada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (marca comercial, FMC Corporation). En ciertas realizaciones, los esferoides revestidos con película contienen entre 10% y 95% (en peso) del agente esferonizante. En realizaciones adicionales, los esferoides revestidos con película contienen entre 20% y 80% (en peso) del agente esferonizante. En realizaciones adicionales, los esferoides revestidos con película contienen entre 20% y 50% (en peso) del agente esferonizante. En realizaciones adicionales, los esferoides revestidos con película contienen entre 10% y 40% (en peso) del agente esferonizante. En realizaciones adicionales, los esferoides revestidos con película contienen entre 20% y 40% (en peso) del agente esferonizante. En realizaciones adicionales, el agente esferonizante es celulosa microcristalina.

40 Además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglomerante. Los aglomerantes apropiados, tales como los polímeros solubles en agua de baja viscosidad, serán bien conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica. La celulosa microcristalina es un diluyente y aglomerante efectivo. En ciertas realizaciones, el aglomerante es una hidroxialquilcelulosa inferior soluble en agua, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o alternativamente) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, tal como un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa.

50 En ciertas realizaciones, los esferoides están revestidos con una película con un material que permite la liberación del fármaco a una velocidad controlada en un medio acuoso.

El revestimiento de película generalmente incluirá un material insoluble en agua tal como

- una cera, sola o en una mezcla con un alcohol graso,
- shellac o zein,
- una celulosa insoluble en agua, o

- un polimetacrilato.

En ciertas realizaciones, la celulosa insoluble en agua es etilcelulosa.

En ciertas realizaciones, el polimetacrilato es Eudragit®.

5 En realizaciones adicionales, el revestimiento de película comprende una mezcla del material insoluble en agua y un material soluble en agua. La relación de material insoluble en agua a soluble en agua se determina, entre otros factores, por la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

El material soluble en agua puede ser, por ejemplo, polivinilpirrolidona o una celulosa soluble en agua. En ciertas realizaciones, la celulosa soluble en agua es hidroxipropilmetilcelulosa.

10 Las combinaciones apropiadas de materiales insolubles en agua y solubles en agua para el revestimiento de película incluyen goma laca y polivinilpirrolidona, o etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas realizaciones, la combinación de materiales insolubles en agua y solubles en agua para el revestimiento de película es etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

15 Adicionalmente, se proporciona un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación oral sólida, de liberación controlada, según la presente invención que comprende incorporar MGBG en una matriz de liberación controlada. La incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, formando gránulos que comprenden por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua y MGBG, mezclando los gránulos que contienen hidroxialquilcelulosa con por lo menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆, y opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. En ciertas realizaciones, los gránulos se forman granulando en húmedo la hidroxialquilcelulosa/MGBG con agua. En realizaciones adicionales de este procedimiento, la cantidad de agua añadida durante la etapa de granulación en húmedo es entre 1,5 y 5 veces el peso seco de la MGBG. En realizaciones adicionales, la cantidad es entre 1,75 y 3,5 veces el peso en seco de la MGBG.

20 La presente forma de dosificación oral sólida, de liberación controlada, también se puede preparar, en forma de esferoides revestidos con película, mezclando una mezcla que comprende MGBG y un agente esferonizante no soluble en agua, extruyendo la mezcla mezclada para dar un producto extruido, esferonizando el producto extruido hasta que se formen esferoides, y revistiendo los esferoides con un revestimiento de película.

25 En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica oral de liberación controlada se puede conseguir mediante formulación en micropellets que a continuación se pueden comprimir en forma de un comprimido o introducir en una cápsula.

30 En ciertas realizaciones, la MGBG se puede revestir sobre una semilla, tal como un cristal de semilla de azúcar de un tamaño predeterminado, combinándola primero con polivinilpirrolidona, que tiene un peso molecular de alrededor de 30,000 a alrededor de 50,000, siendo preferido un peso molecular de alrededor de 40,000. Las semillas de azúcar que se pueden revestir con una combinación de MGBG y polivinilpirrolidona se revisten a su vez con un revestimiento exterior compuesto por dos polímeros. Las semillas de azúcar revestidas con MGBG se pueden revestir a continuación con 5% a 10% en peso de revestimiento de liberación sostenida que está compuesto por una combinación de etilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. En ciertas realizaciones, el revestimiento de liberación sostenida comprende de 70% a 90% en peso de etilcelulosa y de 10% a 30% de hidroxipropilcelulosa basado en el peso del revestimiento. En ciertas realizaciones, el revestimiento externo está compuesto de 75% de etilcelulosa y 25% de hidroxipropilcelulosa. En realizaciones adicionales, el diámetro promedio de cada uno de los micropellets formados es de 0,5 a 0,7 mm, particular y preferentemente alrededor de 0,6 mm.

40 Estos micropellets pueden comprender, por ejemplo, de 5% a 10% en peso de un revestimiento de dos polímeros diferentes. En ciertas realizaciones, uno de los polímeros es etilcelulosa que está presente en el revestimiento en una cantidad de 90% a 70% en peso, basado en el peso del revestimiento; el otro polímero es hidroxipropilcelulosa que está presente en una cantidad de 10% a 30% en peso, basado en el peso del revestimiento. Cuando un revestimiento se compone de esta manera y se coloca en un micropellet como se describe en detalle a continuación, la formulación oral de la invención proporcionará una liberación de orden cero de MGBG.

45 La inclusión de hidroxipropilcelulosa dentro del revestimiento junto con la etilcelulosa proporciona la liberación sostenida deseada del ingrediente activo MGBG. Si los micropellets de la presente invención estuvieran revestidos con un revestimiento compuesto completamente de etilcelulosa (que es un éter etílico de celulosa) que contiene 2,25-2,28 grupos etoxilo por unidad de anhidroglucosa, el fármaco contenido en el revestimiento se liberaría muy lentamente o no se liberaría de ningún modo durante un largo período de tiempo. La hidroxipropilcelulosa, en la que los hidroxilos primarios presentes en la celulosa han sido sustituidos (eterificados) por hidroxipropilo es más soluble en agua que la etilcelulosa. Por consiguiente, la presencia de tal hidroxipropilcelulosa en el revestimiento proporciona "canales" en el revestimiento a través de los cuales puede entrar agua, y durante un período de tiempo, lixiviar la MGBG contenida dentro de la semilla de azúcar sin igual. La presencia de demasiados "canales" hará que la MGBG esté más rápidamente disponible, luego es terapéuticamente apropiada. Dentro del intervalo indicado, se obtiene una velocidad de liberación óptima cuando el revestimiento externo contiene tres partes de etilcelulosa (75%

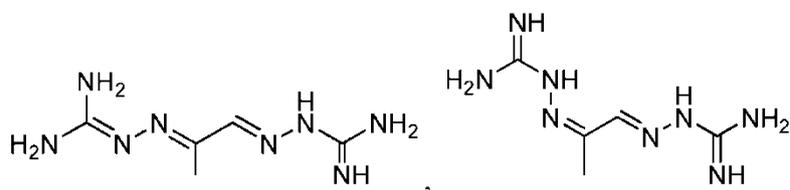
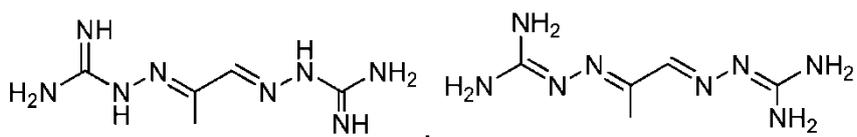
en peso) en una parte de hidroxipropilcelulosa (25% en peso)

Los compuestos para uso en las formas de dosificación descritas aquí incluyen MGBG, así como otros análogos de poliamina e inhibidores de la biosíntesis de poliamina, y sus sales, profármacos, solvatos, formas anhidras, derivados protegidos, isómeros estructurales, estereoisómeros, conjugados de aminoácidos y sus conjugados de porfirina. Cualquier análogo de poliamina es apropiado para su uso en las formas de dosificación de la presente invención.

5

La MGBG es 1,1'-[metiletanodiilideno]dinitrilodiguanidina y también se conoce como metilglioxal-bis-(guanilhidrazona), metil-GAG, Me-G y mitoguazona. Tal como se usa aquí, la MGBG incluye la base libre y sus sales. Comúnmente, pero no necesariamente, se usa en forma de dihidrocloruro. La MGBG puede estar presente en forma de uno cualquiera de los siguientes isómeros, o un tautómero y/o uno de sus isómeros sin/anti, mezcla de uno o más de los mismos:

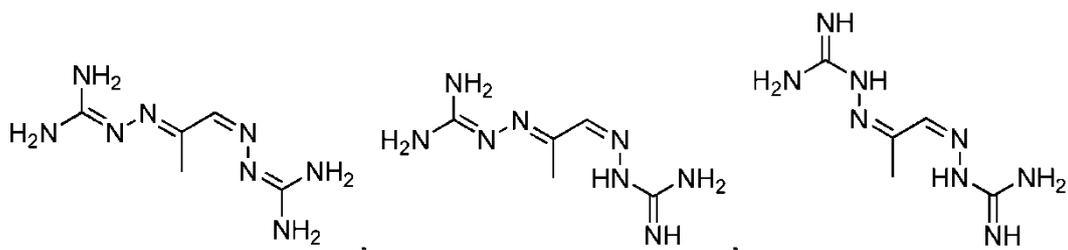
10



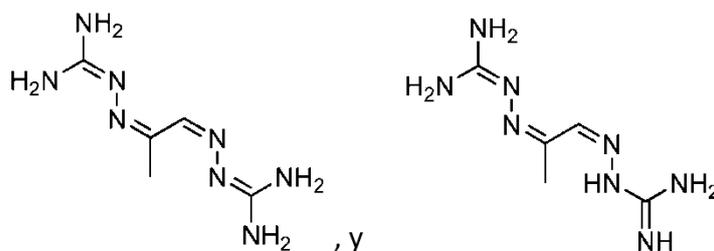
15



20



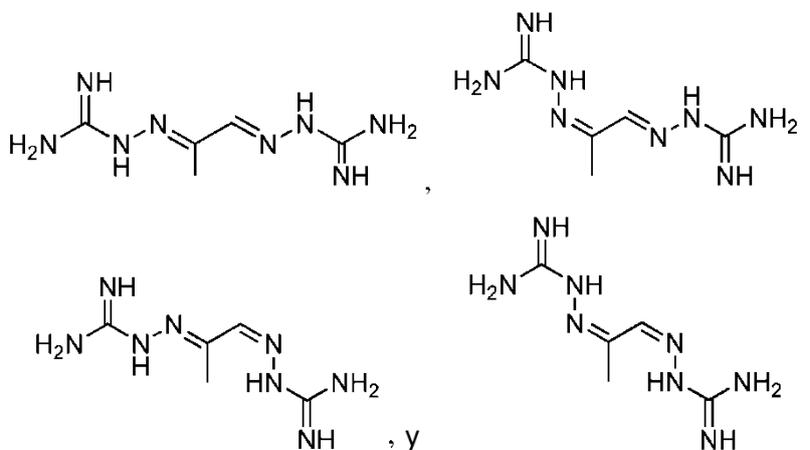
25



30

En ciertas realizaciones, la MGBG puede estar presente en uno de los siguientes isómeros, o uno de sus tautómeros y/o isómeros sin/anti, mezcla de uno o más de los mismos:

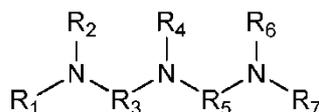
5



10

Otros análogos de poliamina usados en los métodos de la invención incluyen compuestos de las fórmulas estructurales 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 y los correspondientes estereoisómeros, sales, y sus derivados protegidos.

La fórmula 1 tiene la estructura



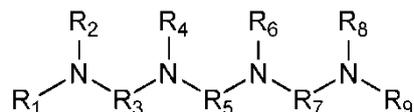
15

en la que

R₁, R₂, R₄, R₆ y R₇ se escogen independientemente de entre hidrógeno, alquilo y arilo; y

R₃ y R₅, son grupos alquilo.

La fórmula 2 tiene la estructura



20

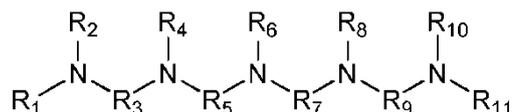
en la que

R₁, R₂, R₄, R₆, R₈, y R₉ se escogen independientemente de entre hidrógeno, alquilo y arilo; y

R₃, R₅ y R₇ son grupos alquilo.

La fórmula 3 tiene la estructura

25



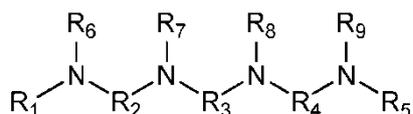
en la que

R₁, R₂, R₄, R₆, R₁₀ y R₁₁ se escogen independientemente de entre hidrógeno, alquilo y arilo; y

R₃, R₅, R₇ y R₉ son grupos alquilo.

30

La fórmula 4 tiene la estructura



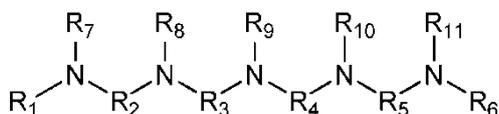
en la que

R₁ y R₅ se escogen independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo;

5 R₂, R₃, y R₄ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquil de C₁-C₆-cicloalquil de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₆, arilo de C₃-C₁₀, y alquil de C₁-C₆-aril de C₃-C₁₀-alquilo de C₁-C₆; y

R₆, R₇, R₈ y R₉ se escogen independientemente de entre hidrógeno, metilo, y etilo;

La fórmula 5 tiene la estructura



10

en la que

R₁ y R₆ se escogen independientemente de entre metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo

R₂, R₃, R₄ y R₅ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquil de C₁-C₆-cicloalquil de C₃-C₆-alquilo de C₁-C₆, arilo de C₃-C₁₀, y aril de C₃-C₁₀-alquilo de C₁-C₆; y

15 R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se escogen independientemente de entre hidrógeno, metilo, y etilo.

En otra realización, los análogos de poliamina son compuestos de fórmulas estructurales 2 y 3, en las que

R₃, R₅, R₇ y R₉ son independientemente grupos (CH₂)_x;

x es un número entero de 2 a 6; y

R₄, R₆ y R₈ son átomos de hidrógeno.

20 En otra realización más, los análogos de poliamina son compuestos de fórmulas estructurales 2 y 3, en las que

R₃, R₅, R₇ y R₉ son independientemente grupos (CH₂)_x;

x es un número entero de 2 a 6;

R₄, R₆ y R₈ son átomos de hidrógeno;

R₁ y R₁₀ son grupos alquilo; y

25 R₂ y R₁₁ son átomos de hidrógeno.

En otra realización más, los análogos de poliamina son compuestos de fórmulas estructurales 2 y 3, en las que

R₃, R₅, R₇ y R₉ son independientemente grupos (CH₂)_x;

x es un número entero de 2 a 6;

R₄, R₆ y R₈ son átomos de hidrógeno;

30 R₁ y R₁₀ son grupos alquilo;

R₂ y R₁₁ son átomos de hidrógeno; y

los análogos de poliamina tienen un peso molecular menor de 500.

Las realizaciones adicionales de compuestos de fórmula estructural 4 incluyen aquellos en los que R₆, R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno.

35 En otras realizaciones, R₁ y R₅ son etilo.

En otras realizaciones adicionales,

R₆, R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno; y

R₁ y R₅ son etilo.

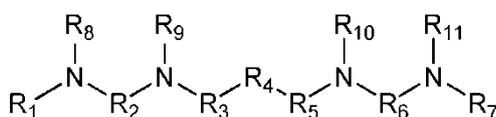
En otras realizaciones adicionales,

5 R₂ y R₄ se escogen independientemente de entre alquilo C₁-C₆; y

R₃ se escoge de entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquil de C₁-C₆-cicloalquil C₃-C₆-alquilo de C₁-C₆, arilo C₃-C₁₀ y alquil de C₁-C₆-arilo de C₃-C₁₀-alquilo de C₁-C₆.

Los análogos de poliamina adicionales útiles en la presente invención incluyen compuestos de la fórmula 6 y los correspondientes estereoisómeros, sales, y sus derivados protegidos:

10



en la que

R₄ se escoge de entre n-alqueno C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆ y arilo de C₃-C₆;

R₃ y R₅ se escogen independientemente de entre un enlace sencillo, alquilo de C₁-C₆ y alqueno de C₁-C₆;

15 R₂ y R₆ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆ y arilo de C₃-C₆;

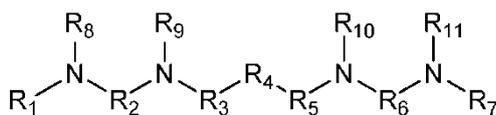
R₁ y R₇ se escogen independientemente de entre hidrógeno, alquilo de C₁-C₆ y alqueno de C₂-C₆; y

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula 6, R₁ y R₇ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆ y alqueno de C₂-C₆.

Los análogos de poliamina adicionales útiles en la presente invención incluyen compuestos de fórmula estructural 7 y los correspondientes estereoisómeros, sales y sus derivados protegidos:

25



en la que

R₄ se escoge de entre n-alquilo de C₁-C₆ y alquilo de C₁-C₆ ramificado;

R₃ y R₅ se escogen independientemente de entre un enlace sencillo o alquilo de C₁-C₆;

30 R₂ y R₆ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalqueno de C₃-C₆ o arilo de C₃-C₆;

R₁ y R₇ se escogen independientemente de entre H, alquilo de C₁-C₆ o alqueno de C₂-C₆; y

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula 7

R₂ y R₇ se escogen independientemente de entre alquilo de C₁-C₆ o alqueno de C₂-C₆;

35 R₄ se escoge de entre n-alquilo de C₁-C₆ saturado y alquilo de C₁-C₆ ramificado saturado; y

R₃ y R₅ se escogen independientemente de entre un enlace sencillo y n-alquilo de C₁-C₆ saturado.

Según otra realización de la presente invención, el agente es un resto químico que inhibe la biosíntesis de poliamina al inhibir la actividad de S-adenosilmetionina descarboxilasa, inhibe la biosíntesis de poliamina inhibiendo una

enzima distinta de S-adenosilmetionina descarboxilasa, o antagoniza los productos finales (es decir, poliaminas, que incluyen putrescina, espermidina y espermina) de biosíntesis de poliaminas.

Los ejemplos de tales restos incluyen, pero no están limitados a, los enumerados en la Tabla 1. Independientemente de la forma del resto enumerado en la Tabla 1, se entiende que incluye, según corresponda, una sal, derivado protegido y sus estereoisómeros.

Tabla 1

Compuesto	Nombre oficial (No IUPAC)	Pub Chem ID
SAM descarboxilada	s-adenosil-3-metilpropilamina	5351154
Mitoguazona "MGBG"	o Metilglioxal-bis(guanilhidrazona)	9561662
EGBG	Etilglioxal-bis(guanilhidrazona)	2354
Berenil	Diminaceno o aceturato de diminaceno	4735
Pentamidina	4-[5-(4-carbamimidoilfenoxi)pentoxi]bencenocarboximidamida 5'-(Dimetilsulfinio)-5'-deoxiadenosina S-adenosil-4-metilbutirato S-adenosil-S-metil-L-cisteina	
AMA	S-(5'-Deoxi-5'-adenosil)metiltioetilhidroxilamina	
EMGBG	Etilmetilglioxal-bis(guanilhidrazona)	
DEGBG	Dietilglioxal-bis(guanilhidrazona)	9574151
CGP-33'829	6-((2-carbamimidoilhidrazono)metil)picolinimidamida	5479208
CGP-36'958		
CGP-39'937	2,2'-bipiridina-6,6'-bis(carboximidamida)	
CGP-48664 o CGP48664A o SAM 364A	4-amidinoindan-1-ona-2'-amidinohidrazona	5486811
AbeAdo o MDL-73811	5'-[[[(Z)-4-amino-2-butenil]metilamino]-5'-deoxiadenosina	6436013
MAOEA	5'-deoxi-5'-[N-metil-N-[2-(aminoxietil)amino]adenosina	3081018
MHZPA	5'-deoxi-5'-[N-metil-N-(3-hidrazinopropil)amino]adenosina	122092
MHZEA	5'-deoxi-5'-[(2-hidrazinoetil)-metilamino]adenosina	
AdoMac	S-(5'-deoxi-5'-adenosil)-1-amonio-4-(metilsulfonio)-2-ciclopenteno	3083364
AdoMao	S-(5'-deoxi-5'-adenosil)-1-aminoxio-4-(metilsulfonio)-2-ciclopenteno	
APA	1-Aminooxi-3-aminopropano	65020
AOE-PU	N-[2-aminoxietil]-1,4-diaminobutano	
AP-APA	1-aminoxio-3-N-[3-aminopropil]-aminopropano-1,11-bis(etil)noespermina	
BES	1,8-bis(etil)espermidina	
BES	1,12-bis(etil)espermina	
DESPM	N1,N12-dietilespermina	
BE-3-3-3	1,11-bis(etilamino)-4,8-diazaundecano	
BE-4-4-4	1,14-bis(etilamino)-5,10-diazatetradecano	

Compuesto	Nombre oficial (No IUPAC)	Pub Chem ID
DEHOP o DEHSPM	Dietilhomoespermina, N1,N14-dietilhomoespermina	
DENOP	dietil-noespermina	
BE-4-4-4-4	1,19-bis(etilamino)-5,10,15-triaza-nonadecano	
SL11037	Tetrahidrocloruro de N-etil-N'-(2-(3'-etilamino-propilaminometil)-cis-ciclopropilmetil)-propano-1,3-diamina	
SL11038	Tetrahidrocloruro de N-etil-N'-(2-(3'-etilamino-propilaminometil)-trans-ciclobutilmetil)-propano-1,3-diamina	
SL11044	Tetrahidrocloruro de N-etil-N'-(2-(3'-etilamino-propilaminometil)-trans-ciclopropilmetil)-propano-1,3-diamina	
SL11047 o SL47	Tetrahidrocloruro de N,N'-bis(3-etilaminopropil)-cis-but-2-eno-1,4-diamina	
SL11093 o SL93	N,N'-(ciclopropano-1,2-diilbis(metileno))bis(N4-etilbutano-1,4-diamina)	

5 En otra realización más, el agente es un compuesto escogido de entre MGBG, MDL73811, CGP48664, Berenil, Pentamidina, SL47 y SL93, o una combinación de dos o más de los mismos. En otra realización más, el agente es MGBG, SL47 o SL93. En otra realización más, se usan dos o más agentes en los métodos de la invención para regular la actividad de osteopontina. Los dos o más agentes se pueden usar de forma secuencial o simultánea.

Tal como se usan aquí, los términos a continuación tienen los significados indicados.

10 Cuando se describen intervalos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 " o "entre n_1 ... y n_2 ", en la que n_1 y n_2 son los números, entonces a menos que se especifique lo contrario, esta notación se pretende que incluya los números mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores extremos. A modo de ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" se pretende que incluya dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, dado que los carbonos vienen en unidades enteras. Compare, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que se pretende que incluya 1 μM , 3 μM y todo lo que se encuentre entre ellos hasta cualquier número de cifras significativas (por ejemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

15 La expresión "alrededor de", tal como se usa aquí, se pretende que califique los valores numéricos que modifica, que denota un valor variable dentro de un margen de error. Cuando no se cita ningún margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o tabla de datos, la expresión "alrededor de" se debe entender que quiere decir el intervalo que abarcaría el citado valor y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o hacia abajo ese número también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

20 El término "sustancialmente" tal como se usa aquí se pretende que signifique predominantemente o que tiene la característica principal de, tal que cualquier característica opuesta o perjudicial alcance un nivel de insignificancia. A modo de ejemplo, una composición "sustancialmente" libre de agua podría no estar absolutamente libre de toda traza de agua, pero sería lo suficientemente anhidra como para que cualquier agua remanente no influyera en la composición de manera significativa. A modo de ejemplo adicional, los "efectos secundarios sustancialmente limitantes de la dosis" podrían ser efectos secundarios que limitaban una dosis a un nivel que era inferior al requerido para la eficacia terapéutica.

Las siguientes abreviaturas estándar se usan para representar los parámetros farmacocinéticos asociados.

AUC Área bajo la curva hasta la última concentración medible más el AUC extrapolado desde la última concentración medible (C_{last} a t_{last}) hasta el infinito: $AUC_{\text{INFobs}} = AUC_{0-t_{\text{last}}} + C_{\text{last}} / \lambda_z$ (en la que λ_z es la constante de velocidad de primer orden asociada con la porción terminal (log-lineal) de la curva)

30 AUC_{0-12} Área bajo la curva entre el momento de la dosis y el punto de tiempo de 12 h

AUC_{0-24} Área bajo la curva entre el momento de la dosis y el punto de tiempo de 24 h

F Fracción disponible (biodisponibilidad):

$$F = [AUC_{\text{oral}}] \cdot \text{dosis}_{\text{iv}} / [AUC_{\text{iv}}] \cdot \text{dosis}_{\text{oral}}$$

Cl_{obs} Aclaramiento observado

	V_{SSobs}	Volumen estacionario de distribución
	V_d	Volumen de distribución (a menudo usado con oral)
	Cl/F_{obs}	Aclarado corporal total aparente como función de la biodisponibilidad
	$t_{1/2}$	Semivida terminal (HL_{z})
5	C_{max}	La máxima concentración observada
	T_{max}	El tiempo al que ocurrió la C_{max}

El término "enfermedad" tal como se usa aquí se pretende que sea generalmente sinónimo, y se usa indistintamente con los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como en una afección médica), en el hecho de que todos reflejan un estado anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, típicamente se manifiesta por signos y síntomas distintivos, y hace que el ser humano o animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

Un "trastorno proliferativo" puede ser cualquier trastorno caracterizado por una proliferación celular desregulada. Los ejemplos incluyen cánceres, psoriasis y dermatitis atópica.

Tal como se usa aquí, "hiperalgesia" quiere decir una intensificada sensibilidad al dolor, y se puede considerar un tipo de dolor o una medida del comportamiento relacionado con el dolor.

Tal como se usa aquí, la referencia al "tratamiento" de un paciente se pretende que incluya la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de enfermedades. La prevención de una enfermedad puede implicar una protección completa contra la enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de la infección con un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar el fin completo de cualquier efecto relacionado con las enfermedades a cualquier nivel, sino que en su lugar puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una etapa posterior de la enfermedad.

La expresión "terapia de combinación" quiere decir la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Tal administración incluye la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos aquí.

El término "paciente" generalmente es sinónimo del término "sujeto" y quiere decir un animal que padece una enfermedad, trastorno o afección tratable de acuerdo con los métodos descritos aquí, que incluye todos los mamíferos y seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

Una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto (por ejemplo, MGBG, un análogo de poliamina, un inhibidor de la biosíntesis de poliamina o cualquier agente) que es suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto que se está tratando. Por ejemplo, esta puede ser la cantidad necesaria para tratar una enfermedad, trastorno, afección o estado adverso (como dolor o inflamación) o para alterar o aliviar de forma medible los síntomas, marcadores o mecanismos de la enfermedad, trastorno, afección, o estado adverso. Solo como un ejemplo, una cantidad efectiva para el tratamiento del dolor es una cantidad suficiente para prevenir, retrasar la aparición de, o reducir el dolor o uno o más síntomas relacionados con el dolor en un sujeto, tal como se mide por métodos conocidos en la técnica. Métodos similares para evaluar la respuesta al tratamiento de varias enfermedades son bien conocidos en la técnica. La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma de dosificación. Además, las dosis específicas se pueden ajustar dependiendo de las condiciones de la enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones generales de salud, el sexo y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la tasa de excreción y las combinaciones de agentes.

La expresión "baja dosis", en referencia a una formulación de baja dosis de un fármaco o un método de tratamiento que emplea específicamente una "baja dosis" de un fármaco, quiere decir una dosis que para por lo menos una indicación es subterapéutica o es una fracción de la dosis típicamente dada para por lo menos una indicación. Tomemos, por ejemplo, el caso de un fármaco para el tratamiento de trastornos proliferativos - una formulación de baja dosis para el tratamiento de, por ejemplo, la psoriasis crónica, podría ser una fracción de la dosis para el tratamiento de un cáncer agresivo. De esta forma, la dosis para una enfermedad podría ser una cantidad que sería subterapéutica para otra enfermedad. Alternativamente, para un fármaco que es terapéutico en diferentes individuos

- o poblaciones a diferentes dosis, y está disponible en un intervalo de dosis, una baja dosis puede ser simplemente una dosis hacia el extremo inferior de la eficacia terapéutica reconocida. Las enfermedades crónicas representan una realización tratable mediante formulaciones y métodos de baja dosis. Adicionalmente, se puede usar una cantidad subterapéutica de un fármaco en combinación con uno o más fármacos diferentes (ellos mismos en cantidades terapéuticas o subterapéuticas) para dar una combinación de formulación o tratamiento que está potenciada, es decir, es más eficaz que los efectos esperados de la suma de los fármacos administrados solos. Una baja dosis para el tratamiento de una indicación puede ser dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, quince, veinte, treinta, cuarenta y cincuenta veces, puede ser cien veces menor que la dosis terapéutica para una indicación diferente.
- La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas de ion híbrido, etc.) que son apropiados para el uso en contacto con los tejidos de sujetos sin una toxicidad indebida, irritación y respuesta alérgica, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivos para su uso previsto.
- El término "fármaco" se usa aquí indistintamente con "compuesto", "agente" e "ingrediente farmacéutico activo" ("API").
- Tal como se usa aquí, una "poliamina" es cualquiera de un grupo de aminos alifáticas de cadena lineal derivadas biosintéticamente de aminoácidos; las poliaminas se revisan en Marton et al. (1995) Ann. Rev. Pharm. Toxicol. 35: 55-91. Por "poliamina" se entiende generalmente una poliamina natural o una poliamina que se produce naturalmente en células eucariotas. Los ejemplos de poliaminas incluyen putrescina, espermidina, espermina y cadaverina.
- Tal como se usa aquí, un "análogo de poliamina" es un catión orgánico estructuralmente similar pero no idéntico a las poliaminas naturales tales como espermina y/o espermidina y su precursor, diamina putrescina. Los análogos de poliamina pueden ser ramificados o no ramificados, o pueden incorporar restos cíclicos. Las poliaminas pueden comprender grupos amino primarios, secundarios, terciarios o cuaternarios. En ciertas realizaciones, todos los átomos de nitrógeno de los análogos de poliamina son independientemente grupos amino secundarios, terciarios o cuaternarios, pero no están limitados de esta manera. Los análogos de poliamina pueden incluir grupos imina, amidina y guanidina en lugar de grupos amina. La expresión "análogo de poliamina" incluye estereoisómeros, sales y derivados protogidos de análogos de poliamina.
- Un "estereoisómero" es cualquier isómero óptico de un compuesto, que incluye enantiómeros y diastereómeros. A menos que se indique lo contrario, las fórmulas estructurales de los compuestos se pretende que incluyan todos los estereoisómeros posibles.
- El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo in vivo. Ciertos compuestos descritos aquí también pueden existir como profármacos, como se describe en Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos aquí son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un medio ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico apropiado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral, mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra en forma de un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.
- La expresión "liberación controlada" en referencia a una formulación o forma de dosificación quiere decir que la liberación del fármaco activo (por ejemplo, MGBG) de la forma de dosificación se controla mediante el uso de ingredientes que retardan, la disolución de la forma de dosificación o el flujo de salida del fármaco de la forma de dosificación. El término incluye liberación prolongada, liberación sostenida, liberación retardada y liberación por impulsos (liberación por ciclos).
- La expresión "disolver sustancialmente", como se usa aquí en referencia a una forma de dosificación, quiere decir disolver en un grado que sea clínicamente relevante. Por ejemplo, cuando una forma de dosificación entéricamente revestida se comienza a disolver sustancialmente, comenzaría a liberar fármaco en el tracto GI en un grado que, dentro del tiempo necesario para que el fármaco se absorba del lumen GI y se distribuya en el plasma, daría una concentración en plasma clínicamente relevante. Una concentración en plasma clínicamente relevante podría ser, por ejemplo, una concentración en plasma terapéuticamente efectiva. Alternativamente, podría estar cerca de una concentración en plasma terapéuticamente efectiva; por ejemplo, podría estar entre alrededor de 50% y 100% de una concentración en plasma terapéuticamente efectiva, entre alrededor de 80% y 100% de una concentración en

plasma terapéuticamente efectiva, entre alrededor de 90% y 100% de una concentración en plasma terapéuticamente efectiva, entre alrededor de 95% y 100% de una concentración en plasma terapéuticamente efectiva, o entre alrededor de 99% y 100% de una concentración en plasma terapéuticamente efectiva. Alternativamente, una concentración en plasma clínicamente relevante podría ser una concentración en plasma en la que se observan efectos adversos, o cerca de tal concentración, por ejemplo entre alrededor de 50% y 100%, entre alrededor de 60% y 100%, entre alrededor de 70% y 100%, entre alrededor de 80% y 100%, entre alrededor de 90% y 100%, o entre alrededor de 95% y 100% de tal concentración. Alternativamente, sustancialmente disuelto podría significar alrededor de 50%, alrededor de 55%, alrededor de 60%, alrededor de 65%, alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, o alrededor de 95% disuelto. Una forma de dosificación no está "sustancialmente disuelta" cuando se disuelve solo hasta el punto en que libera una cantidad detectable, pero irrelevante, de fármaco en el tracto gastrointestinal.

Los compuestos descritos aquí pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente invención incluye los compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, que incluyen sales de adición de ácido. Las sales apropiadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición de ácido normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Las sales de adición básicas también se pueden formar y ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, consulte *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

La expresión "sal terapéuticamente aceptable", tal como se usa aquí, representa sales o formas de ion híbrido de los compuestos descritos aquí que son solubles o dispersables en agua o en aceite y terapéuticamente aceptables como se define aquí. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido apropiado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitileno sulfonato, metanosulfonato, naftileno sulfonato, nicotinato, 2-naftaleno sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos descritos aquí se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. Las sales también se pueden formar por coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por consiguiente, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos aquí y similares.

Las sales de adición básicas se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base apropiada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Los cationes de sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Se proporcionan aquí formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos aquí, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos diferentes. El(los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor de la misma. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar como apropiados y tal como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's *Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden preparar de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

La dosis óptima, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento con el agente en un sujeto pueden variar de un sujeto a otro, dependiendo de la enfermedad a tratar o del punto final clínico al que llegar (por ejemplo, disminución del nivel o actividad de osteopontina, inhibición de la infiltración de macrófagos a un tejido, o mitigación del dolor), de la afección del sujeto, la edad del sujeto, el peso, la respuesta al tratamiento y la naturaleza de la

entidad terapéutica. La determinación de la dosis óptima y la duración del tratamiento está dentro del alcance de uno de experiencia en la técnica. La dosis óptima y la duración del tratamiento se pueden determinar mejor controlando la respuesta del sujeto durante el curso del tratamiento. En algunos casos, la administración de dosis más altas puede permitir una administración menos frecuente, y las dosis más bajas pueden requerir una administración más frecuente con el fin de lograr una mejora clínicamente significativa del estado del sujeto. El(los) agente(s) de la invención se puede(n) administrar en forma de una dosis única o de múltiples dosis.

Generalmente, una dosis terapéuticamente efectiva del agente según los presentes procedimientos será una o más dosis de alrededor de 10 a alrededor de 1.100 mg/m². Los regímenes de dosis más bajas incluyen dosis de 10-200, 10-100, 10-50 y 20-200 mg/m². Los regímenes de dosis más altas incluyen 200-400, 250-500, 400-600, 500-800, 600-1000 y 800-1100 mg/m². En ciertas realizaciones, los regímenes de dosis varían de 200-400 mg/m². En otra realización, los regímenes de dosis varían de 250-500 mg/m². En otra realización más, los regímenes de dosis varían de 600-1.000 mg/m². En algunas realizaciones, el agente se administra diariamente, una vez por semana, una vez cada dos semanas o una vez al mes. En ciertas realizaciones, se administra un régimen de dosis que varía de 200-400 mg/m² una vez a la semana. En otra realización, se administra un régimen de dosis que varía de 250-500 mg/m² una vez cada dos semanas.

Las dosis pueden ser constantes durante todo el período de tratamiento, o pueden aumentar o disminuir durante el transcurso del tratamiento. En ciertas realizaciones, el agente se administra una vez a la semana y comienza con la administración de 200 mg/m², y aumenta a 300 mg/m² y 400 mg/m² en la segunda y tercera semana, respectivamente. En otra realización, el agente se administra una vez cada dos semanas y se mantiene constante durante toda la duración del tratamiento con la administración de 250 mg/m². Las dosis del agente se pueden administrar durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos tres semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos 6 semanas o incluso por lo menos 8 semanas. Ajustar la dosis del agente dentro de estos intervalos para un sujeto particular está dentro de la experiencia del médico normal.

El agente se puede administrar vía cualquier ruta convencional normalmente usada para administrar un medicamento que incluye, pero no está limitada a, vía oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa (que incluye nasal), transdérmica, rectal y tópica (que incluye dérmica, bucal, sublingual e intraocular). La administración intravenosa puede tener lugar vía una inyección de bolo o vía infusión; la infusión se puede realizar durante un período que varía desde menos de un minuto hasta varias horas hasta continuamente. En ciertas realizaciones, un curso de tratamiento implicará la administración mediante una combinación de rutas.

Por ejemplo, el agente se puede administrar vía una combinación de rutas intravenosa y oral para el tratamiento del dolor u otro trastorno. En una realización, se puede administrar IV una dosis de "carga" para llevar la concentración del fármaco al nivel terapéutico deseado, seguido de una o más dosis de mantenimiento vía la ruta oral para mantenerla allí. En una realización adicional, se puede usar una combinación de administración oral e intravenosa para mitigar el dolor en un paciente de cirugía. El agente se puede administrar pre-, peri- y post-quirúrgicamente mediante una combinación de rutas IV y oral. En una realización, al paciente se le puede administrar o se puede autoadministrar el fármaco por vía oral antes de la cirugía, administrar el fármaco por infusión IV durante la cirugía e inmediatamente después, y a continuación se le puede administrar o se puede autoadministrar el fármaco por vía oral o intravenosa (bombas de analgesia controladas por el paciente) después de la cirugía. En otra realización, al paciente se le puede administrar el fármaco IV antes de la cirugía, se le puede administrar el fármaco mediante infusión IV durante la cirugía e inmediatamente después, y a continuación se le puede administrar o se puede autoadministrar el fármaco por vía oral después de la cirugía.

El agente se puede administrar en forma de una composición farmacéutica en una variedad de formas que incluyen, pero no están limitadas a, líquido, polvo, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, pulverizaciones y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir varios aditivos farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no están limitados a, vehículos, excipientes, aglomerantes, estabilizadores, agentes antimicrobianos, antioxidantes, diluyentes y/o soportes. Se describen ejemplos de excipientes y vehículos apropiados, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). En algunas realizaciones, el agente se puede administrar vía una infusión IV en una disolución acuosa de azúcar. El agente también puede estar asociado con otra sustancia que facilita la administración del agente. Por ejemplo, el agente se puede asociar dentro de liposomas. Los liposomas, a su vez, se pueden conjugar con sustancia(s) diana, tal como receptores de IgGFc.

Las formulaciones de los compuestos descritos aquí apropiadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas orales incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal

como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglomerantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir o marcar opcionalmente y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones apropiadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglomerantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Los núcleos de grageas están provistos de revestimientos apropiados. Para este fin, se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos apropiados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las formulaciones de dosificación unitaria ejemplares son aquellas que contienen una dosis efectiva, como se indica a continuación, o una de sus fracciones apropiadas, del ingrediente activo.

Las cargas a usar en las presentes composiciones incluyen todas aquellas ahora conocidas y en uso, así como aquellas desarrolladas en el futuro. Los ejemplos de cargas, o diluyentes, incluyen, entre otros, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa microcristalina (MCC), celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno e hidroxipropilmetilcelulosa. Las cargas pueden tener moléculas de disolvente complejadas, tal como en el caso de la lactosa usada es lactosa monohidrato. Las cargas también pueden ser patentadas, tal como en el caso de la carga PROSOLV® (disponible en JRS Pharma). PROSOLV es una celulosa microcristalina silicificada patentada, opcionalmente de alta densidad, compuesta de 98% de celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal. La silicificación de la celulosa microcristalina se consigue mediante un procedimiento patentado, que da como resultado una asociación íntima entre el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina. El ProSolv viene en diferentes grados en función del tamaño de partícula, y es un polvo blanco o casi blanco, fino o granular, prácticamente insoluble en agua, acetona, etanol, tolueno y ácidos diluidos y en una disolución de 50 g/l de hidróxido de sodio.

Los disgregantes a usar en las presentes composiciones incluyen todos aquellos ahora conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de disgregantes incluyen, sin limitación, almidonglicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, povidona, crospovidona (polivinilpolipirrolidona), metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio.

Los lubricantes a usar en las presentes composiciones incluyen todos aquellos ahora conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, talco, y estearato de zinc.

Los deslizantes a usar en las presentes composiciones incluyen todos aquellos ahora conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de deslizantes incluyen, sin limitación, dióxido de silicio (SiO₂), almidón de maíz con talco y poloxámeros. Los poloxámeros (o LUTROL®, disponible de BASF Corporation) son copolímeros de bloques A-B-A en los que el segmento A es un homopolímero de polietilenglicol hidrófilo y el segmento B es un homopolímero de polipropilenglicol hidrófobo.

Los aglomerantes de comprimido a usar en las presentes composiciones incluyen todos aquellos ahora conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de aglomerantes de comprimidos incluyen, sin limitación, acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolividona, metilcelulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, almidón, sacarosa, tragacanto y zeína.

Los ejemplos de tensioactivos incluyen, sin limitación, ácido graso y alquilsulfonatos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de bencetonio (HYAMINE® 1622, disponible de Lonza, Inc., Fairlawn, N.J.); DOCUSATE SODIUM® (disponible en Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO); ésteres de ácidos grasos de polioxietilenosorbitán (TWEEN®, disponible en ICI Americas Inc., Wilmington, DE; LIPOSORB® P-20, disponible en Lipochem Inc., Patterson NJ; CAPMUL® POE-0, disponible en Abitec Corp., Janesville, WI), monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (TWEEN 80®, disponible de ICI Americas Inc., Wilmington, DE); y tensioactivos naturales tales como taurocolato de sodio, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolcolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y di-glicéridos. Tales materiales se pueden emplear ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución facilitando la

humectación, aumentando así la concentración máxima disuelta, y también para inhibir la cristalización o precipitación del fármaco interactuando con el fármaco disuelto por mecanismos tales como complejación, formación de complejos de inclusión, formación de micelas o adsorción en la superficie de fármaco sólido.

5 Los agentes complejantes de fármacos y los solubilizantes a usar en las composiciones de la presente invención incluyen todos aquellos ahora conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de agentes complejantes de fármacos o solubilizantes incluyen, sin limitación, los polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gentísico y ciclodextrinas.

10 La adición de modificadores de pH tales como ácidos, bases o tampones también puede ser beneficiosa, retardando o mejorando la velocidad de disolución de la composición o, alternativamente, ayudando a mejorar la estabilidad química de la composición. Los modificadores de pH apropiados a usar en las presentes composiciones incluyen todos aquellos conocidos ahora y en uso, así como los desarrollados en el futuro.

15 Se debe entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones proporcionadas aquí pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar según sea apropiado y según se entiende en la técnica; por ejemplo, Remington, supra. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

20 Los compuestos se pueden administrar generalmente por vía oral a una dosis de 0,1 a alrededor de 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos generalmente es de alrededor de 5 mg a alrededor de 2 g/día. Los comprimidos, cápsulas u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es efectiva en tal dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg. En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral comprenderá de alrededor de 20 a alrededor de 400 mg, de alrededor de 25 a alrededor de 350 mg, de alrededor de 100 a alrededor de 350 mg, de alrededor de 200 a alrededor de 350 mg, o de alrededor de 300 a alrededor de 350 mg.

30 La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto será responsabilidad del médico asistente. El nivel de dosis específico para cualquier sujeto en particular dependerá de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se trata, y la gravedad de la indicación o afección que se trata. Además, la vía de administración puede variar según la afección y su gravedad. La frecuencia de dosificación también se puede seleccionar o ajustar basándose en factores que incluyen los anteriores, así como en la formulación del compuesto administrado. La dosificación puede ocurrir, por ejemplo: una vez al día, dos veces al día, tres o cuatro veces al día, cada dos días, semanal, quincenal o mensual; o en ciclos que comprenden un período de dosificación sostenido seguido de un período sin dosificación; o según sea necesario.

40 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar por lo menos uno de los compuestos descritos aquí (o una de sus sales, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentado por un sujeto al recibir uno de los presentes compuestos es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí se puede mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el sujeto se mejora). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un sujeto se puede aumentar administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento para la neuropatía que implica la administración de uno de los compuestos descritos aquí, puede dar como resultado un beneficio terapéutico incrementado al proporcionar también al sujeto otro agente terapéutico para la neuropatía. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio global experimentado por el sujeto puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el sujeto puede experimentar un beneficio sinérgico.

55 En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico es un agente antiviral. En una realización, el agente antiviral es un agente antirretroviral, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleófilos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la entrada, inhibidores de la integrasa o inhibidores de gp41, CXCR4 o gp120. Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos para el tratamiento de las infecciones por VIH incluyen amdoxovir, elvucitabina, alovudina, racivir (\pm -FTC), fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, zidovudina (AZT), didanosina (ddI), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), zalcitabina (ddC), emtricitabina (FTC) y abacavir (ABC). Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos incluyen tenofovir (TDF) y adefovir. Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos incluyen capravirina, emivirina,

calanolida A, etravirina, efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) y delavirdina (DLV). Los ejemplos de inhibidores de proteasa incluyen amprenavir (APV), tipranavir (TPV), lopinavir (LPV), fosamprenavir (FPV), atazanavir (ATV), darunavir, brexanavir, mozenavir, indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) y saquinavir (SQV). Los ejemplos de inhibidores de la entrada incluyen SPOIA. Los ejemplos de un inhibidor de la integrasa del VIH incluyen curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenilico del ácido cafeico, derivados de éster fenilico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-25 870810, MK-0518, BMS-538158, GSK364735C, ejemplos de un inhibidor de gp41 incluye enfuvirtida (ENF). Los ejemplos de un inhibidor de CXCR4 incluyen AMD-070, los ejemplos de un inhibidor de gp120 incluyen BMS-488043.

En otra realización, el análogo de poliamina se administra simultáneamente con una terapia antirretroviral altamente activa (HAART), es decir, una combinación de un inhibidor de proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido y un inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido, o una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido. En general, el análogo de poliamina se puede administrar simultánea o secuencialmente (es decir, antes o después) a la administración de agentes antivirales o antirretrovirales. La administración de los agentes antivirales y antirretrovirales a sujetos que lo necesitan se puede hacer de acuerdo con regímenes y dosificaciones bien conocidas en la técnica.

En otras realizaciones más, el agente antiviral es un agente que es capaz de reducir la carga viral de VIH en células T. Las células T, particularmente las células T CD4+, también sirven como reservorio viral para virus de inmunodeficiencia tales como el VIH. De este modo, los tratamientos de combinación de análogos de poliamina con agentes que reducen la carga viral en las células T son particularmente deseables para lavar o destruir reservorios virales de VIH. Los agentes apropiados que reducen la carga viral en las células T se revisan en Pierson et al. (Annu. Rev. Immunol. (2000), 18: 665-708) e incluyen, sin limitación, citoquinas activadoras de células T, anticuerpos anti-CD3 y conjugados anti-CD45RO-toxina. Por ejemplo, las citoquinas activadoras de células T tales como IL-2, IL-6, TNF- α y cualquiera de dos o más de sus combinaciones se pueden usar en los presentes métodos.

En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un inhibidor de TNF. El inhibidor de TNF puede ser: un anticuerpo monoclonal tal como, por ejemplo, infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia) o golimumab (Simponi); una proteína de fusión de receptor circulante tal como etanercept (Enbrel); o una molécula pequeña, tal como pentoxifilina o bupropión (Zyban, Wellbutrin).

En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD). Los ejemplos de DMARDs incluyen azatioprina, ciclosporina (ciclosporina A), D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato (MTX), minociclina, sulfasalazina (SSZ) y ciclofosfamida.

En realizaciones adicionales, el otro agente terapéutico es metotrexato.

Otros agentes para uso en combinación incluyen bloqueadores de interleucina 1 (IL-1) tales como anakinra (Kineret), bloqueadores de coestimulación de células T tales como abatacept (Orencia), bloqueadores de interleucina 6 (IL-6) tales como tocilizumab (un anticuerpo anti-IL -6 receptor; RoActemra, Actemra), anticuerpos monoclonales contra células B tales como rituximab (Rituxan) y otros productos biológicos (por ejemplo, Ocrelizumab, Ofatumumab, Golimumab y Certolizumab pegol).

En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un glucocorticoide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). Los NSAIDs incluyen derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno y oxaprozina; derivados de ácido acético tales como indometacina, sulindaco, etodolaco y diclofenaco; derivados del ácido enólico (oxicam) tales como piroxicam y meloxicam; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) tales como celecoxib (Celebrex), rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib y etoricoxib.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (por lo menos uno de los cuales es un compuesto descrito aquí) se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar en una sola forma unificada o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea en forma de una sola píldora o en forma de dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede administrar en dosis múltiples, o ambos se pueden administrar en dosis múltiples. Si no es simultáneo, el tiempo entre las dosis de los agentes terapéuticos múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que varía desde unos pocos minutos hasta cuatro semanas.

De este modo, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito aquí efectivo para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, opcionalmente en combinación con por lo menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que es conocido en la técnica. Las enfermedades específicas a tratar por los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí, individualmente o en combinación, incluyen, sin limitación: dolor; neuropatía; inflamación y trastornos relacionados; artritis; trastornos inflamatorios metabólicos; trastornos respiratorios; trastornos autoinmunes; trastornos neurológicos; y trastornos

proliferativos, que incluyen cáncer y enfermedades no cancerosas.

Los compuestos descritos aquí son útiles para tratar pacientes con dolor, que incluye neuropatía y/o dolor neuropático y dolor inflamatorio. Las indicaciones del dolor incluyen, pero no están limitadas a, el tratamiento o la profilaxis del dolor quirúrgico o posquirúrgico para diversos procedimientos quirúrgicos, incluida la amputación, cirugía poscardíaca, dolor dental/extracción dental, dolor causado por cáncer, dolor muscular, mastalgia, dolor resultante de lesiones dérmicas, dolor de la parte baja de la espalda, dolores de cabeza de diversas etiologías, que incluyen migraña, cólicos menstruales y similares. Los compuestos también son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con el dolor tales como alodinia táctil e hiperalgesia. El dolor puede ser somatogénico (nociceptivo o neuropático), agudo y/o crónico. Las neuropatías periféricas que se pueden tratar con los compuestos descritos aquí incluyen mono-neuropatías, neuropatías mono-multiplex, y poli-neuropatías, que incluyen neuropatías axonales y desmielinizantes. Están incluidas tanto las neuropatías sensoriales como las motoras. La neuropatía o el dolor neuropático se pueden asociar con varias neuropatías periféricas de etiologías variables, que incluyen, pero no están limitadas a:

- neuropatías inducidas por trauma, que incluyen las causadas por lesiones físicas (tales como contusiones, abrasión o quemaduras) o estado de enfermedad, daño físico al cerebro, daño físico a la médula espinal o ataque cerebral asociado con daño cerebral; trastornos neurológicos relacionados con la neurodegeneración; y neuropatías posquirúrgicas y dolor neuropático (tales como de resección tumoral, mastectomía y similares)

- neuropatías infecciosas y virales, que incluyen las causadas por la lepra, la enfermedad de Lyme, un virus del herpes (y más particularmente por un virus del herpes zóster, que puede conducir a neuralgia postherpética), virus de inmunodeficiencia humana (VIH, que puede conducir a neuropatía por VIH), o un virus del papiloma, o cualquier otro daño nervioso inducido por patógenos;

- neuropatías inducidas por toxinas (que incluyen, pero no están limitadas a, neuropatías inducidas por alcoholismo, intoxicación por vitamina B6, intoxicación por hexacarbono, amiodarona, cloranfenicol, disulfiram, isoniazida, oro, litio, metronidazol, misonidazol, nitrofurantoína);

- neuropatías inducidas por fármacos, que incluyen la neuropatía inducida terapéuticamente por fármacos, en particular a) neuropatías inducidas por quimioterapia causadas por agentes anticancerosos tales como taxol, taxotere, cisplatino, nocodazol, vincristina, vindesina y vinblastina, y b) neuropatías antivirales causadas por agentes antivirales tales como ddl, DDC, d4T, foscarnet, dapsona, metronidazol e isoniazida);

- neuropatías inducidas por deficiencia de vitaminas, que incluyen aquellas resultantes de la deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina B6 y deficiencia de vitamina E);

- neuropatía hereditaria (que incluye pero no está limitada a ataxia de Friedreich, polineuropatía amiloide familiar, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry);

- neuropatía diabética y neuropatía causada por trastornos metabólicos tales como insuficiencia renal e hipotiroidismo;

- neuropatía secundaria a infiltración tumoral;

- neuropatías autoinmunes, que incluyen las que son el resultado del síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, gammapatía monoclonal de significancia indeterminada y polineuropatía, y esclerosis múltiple;

- otras neuropatías y síndromes de dolor neuropático que incluyen el daño nervioso inducido por inflamación, neurodegeneración, neuralgia postraumática, síndromes de dolor neuropático central tales como dolor de miembro fantasma, dolor, síndromes de dolor regional complejo (que incluyen, pero no están limitados a, distrofia simpática refleja, causalgia), dolor asociado a neoplasia, vasculitis/neuropatía angiopática y ciática; y

- neuropatías idiopáticas.

En ciertas realizaciones, el dolor neuropático se puede manifestar alternativamente como alodinia, dolor hiperalérgico, hiperalgesia térmica o dolor fantasma. En otra realización, la neuropatía puede en cambio conducir a la pérdida de la sensibilidad al dolor. Se discuten subcategorías adicionales de dolor neuropático en Dworkin, Clin J Pain (2002) vol. 18 (6) pp. 343-9.

Además, los compuestos descritos aquí se pueden usar en el tratamiento o prevención de la tolerancia a opiáceos en pacientes que necesitan analgésicos opiáceos prolongados, y tolerancia a benzodiazepinas en pacientes que toman benzodiazepinas, y otro comportamiento adictivo, por ejemplo, adicción a la nicotina, alcoholismo y trastornos de la alimentación. Además, los compuestos descritos aquí son útiles en el tratamiento o prevención de síntomas de abstinencia de drogas, por ejemplo, tratamiento o prevención de síntomas de abstinencia de adicción a opiáceos, alcohol o tabaco.

Los compuestos descritos aquí son útiles en métodos terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones respiratorias, que incluyen los métodos terapéuticos de uso en medicina para prevenir y tratar una enfermedad o afección respiratoria que incluye: afecciones asmáticas que incluyen asma inducida por alérgenos, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por contaminación, asma inducida por frío y asma inducida por virus; enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que incluyen bronquitis crónica con flujo de aire normal, bronquitis crónica con obstrucción de las vías respiratorias (bronquitis obstructiva crónica), enfisema, bronquitis asmática y enfermedad bullosa; y otras enfermedades pulmonares que implican inflamación, que incluyen bronquioectasias, fibrosis quística, neumonitis por hipersensibilidad, pulmón del granjero, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, lesión por aspiración o inhalación, embolismo graso en el pulmón, inflamación del pulmón por acidosis, edema agudo de pulmón, mal de montaña agudo, hipertensión pulmonar aguda, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, síndrome de aspiración perinatal, enfermedad de membrana hialina, tromboembolismo pulmonar agudo, reacciones de heparina-protamina, sepsis, estado asmático, hipoxia, lesiones pulmonares hiperóxicas y lesión inducida por la inhalación de ciertos agentes perjudiciales, incluido el tabaquismo, lo que lleva a complicaciones de las mismas tales como carcinoma de pulmón.

Otros trastornos o afecciones que se pueden tratar de forma ventajosa con los compuestos descritos aquí incluyen inflamación y afecciones inflamatorias. Las afecciones inflamatorias incluyen, sin limitación: artritis, que incluye subtipos y afecciones relacionadas, como artritis reumatoide, espondiloartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, artritis juvenil (que incluye la enfermedad de Still), artritis reumática aguda, artritis enteropática, artritis neuropática, artritis psoriásica y artritis piógena; osteoporosis, tendinitis, bursitis y otros trastornos relacionados con huesos y articulaciones; afecciones gastrointestinales tales como esofagitis por reflujo, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, pancreatitis aguda y crónica; inflamación pulmonar, tal como la asociada con infecciones virales y fibrosis quística; afecciones relacionadas con la piel tales como psoriasis, eczema, quemaduras, quemaduras solares, dermatitis (tal como dermatitis de contacto, dermatitis atópica y dermatitis alérgica) y ronchas; pancreatitis, hepatitis, prurito y vitiligo. Además, los compuestos de la invención también son útiles en pacientes de trasplante de órganos, solos o en combinación con inmunomoduladores convencionales.

Los trastornos autoinmunes se pueden mejorar mediante el tratamiento con compuestos descritos aquí. Los trastornos autoinmunes incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatitis, dermatomiositis, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalomiелitis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple (MS), miastenia gravis, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciososa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), vasculitis y granulomatosis de Wegener. Los compuestos descritos aquí pueden regular células TH-17 (células T cooperadoras que producen interleuquina 17) o niveles de IL-17, así como modular los niveles de IL-10 e IL-12. También pueden regular la producción celular de osteopontina (por ejemplo, en células dendríticas, monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos y otros tipos de células inmunológicas y no inmunológicas).

Además, los compuestos descritos aquí se pueden usar para tratar trastornos metabólicos que se asocian típicamente con una señalización inflamatoria exagerada, tal como resistencia a la insulina, diabetes (tipo I o tipo II), síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (que incluye esteatohepatitis no alcohólica), aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, aterosclerosis y aneurisma aórtico.

Los compuestos descritos aquí también son útiles en el tratamiento de lesiones de órganos y tejidos asociadas con quemaduras graves, sepsis, traumatismos, heridas y hemorragia o hipotensión inducida por resucitación, y también en enfermedades tales como enfermedades vasculares, migrañas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes de tipo I, enfermedad de la unión neuromuscular que incluye miastenia gravis, enfermedad de la materia blanca que incluye esclerosis múltiple, sarcoidosis, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, periodontitis, hinchazón después de una lesión, isquemias que incluyen isquemia de miocardio, isquemia cardiovascular e isquemia secundaria a paro cardíaco, y similares.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de ciertas enfermedades y trastornos del sistema nervioso. Los trastornos del sistema nervioso central en los que es útil la inhibición del óxido nítrico incluyen demencias corticales que incluyen la enfermedad de Alzheimer, daño del sistema nervioso central como consecuencia de accidente cerebrovascular, isquemias que incluyen isquemia cerebral (isquemia focal, accidente cerebrovascular trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundaria a paro cardíaco), y trauma. Los trastornos neurodegenerativos en los que es útil la inhibición del óxido nítrico incluyen degeneración nerviosa o necrosis en trastornos como hipoxia, hipoglucemia y epilepsia, y en casos de trauma del sistema nervioso central (CNS) (tal como lesión de la médula espinal y la cabeza), convulsiones y toxicidad inducidas por oxígeno hiperbárico, demencia, por ejemplo, demencia pre-senil, y demencia relacionada con el SIDA, caquexia, corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Korsakoff, trastornos cognitivos relacionados con un trastorno de vasos cerebrales, hipersensibilidad, trastornos

del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociado con el síndrome premenstrual (PMS) y ansiedad.

Otros trastornos o afecciones más, tratados de forma ventajosa por los compuestos de la presente invención incluyen la prevención o el tratamiento de enfermedades (hiper)proliferativas, especialmente cánceres, solos o en combinación con estándares de cuidado, especialmente aquellos agentes que se dirigen al crecimiento tumoral reintroduciendo la maquinaria apoptótica aberrante en las células malignas. Las enfermedades malignas hematológicas y no hematológicas que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero no están limitadas a, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas, que incluyen leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mielógena crónica (CLL), linfomas, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (de bajo, intermedio y alto grado), así como tumores sólidos y malignidades del cerebro, cabeza y cuello, mama, pulmón, aparato reproductor, aparato digestivo superior, páncreas, hígado, riñón, vejiga, próstata y colorrectal. Los presentes compuestos y métodos también se pueden usar para tratar la fibrosis, tal como la que ocurre con la radioterapia. Los presentes compuestos y métodos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Adicionalmente, los presentes compuestos y métodos se pueden usar para evitar la formación de pólipos en pacientes con riesgo de FAP. Los trastornos proliferativos no cancerosos adicionalmente incluyen, psoriasis, eczema y dermatitis.

Los compuestos descritos aquí también se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad renal poliquística, así como de otras enfermedades de la disfunción renal.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades oftálmicas, tales como glaucoma, degeneración del ganglio retiniano, isquemia ocular, neovascularización corneal, neuritis óptica, retinitis, retinopatías tales como retinopatía glaucomatosa y/o retinopatía diabética, uveítis, fotofobia ocular, ojo seco, síndrome de Sjögren, conjuntivitis alérgica crónica y estacional, y de inflamación y dolor asociados con trastornos oculares crónicos y lesión aguda del tejido ocular. Los compuestos también se pueden usar para tratar la inflamación o el dolor postoperatorio de la cirugía oftalmológica, tal como la cirugía de cataratas y la cirugía refractiva.

Los presentes compuestos también se pueden usar en co-terapias, parcial o completamente, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, que incluyen esteroides, NSAIDs, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir el daño tisular cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacterianos o antivirales.

30 Eficacia humana predicha

Se empleó un escalamiento alométrico multiespecies basado en parámetros farmacocinéticos para calcular los parámetros farmacocinéticos predichos en seres humanos según métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Ings RM, "Interspecies scaling and comparisons in drug development and toxicokinetics", Xenobiotica, 1990 Nov; 20(11): 1201-31 y Khor, SP et al., "Dihydropyrimidine dehydrogenase inactivation and 5-fluorouracil pharmacokinetics: allometric scaling of animal data, pharmacokinetics and toxicodynamics of 5-fluorouracil in humans", Cancer Chemother Pharmacol (1997) 39(3): 833-38. Los valores esperados se dan a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

ORAL	t _{1/2} (h)	CL/F (ml/min/kg)	V/F (l/kg)
Basada en Ratón, Rata, Perro, Rhesus	23,3	21,0	42,4
Basada en Ratón, Perro, Rhesus	23,0	20,9	41,6

Tanto en el modelo de edema de pata murina inducido por carragenano como de hiperalgesia, la dosis eficaz superior de MGBG es de 30 mg/kg PO BID (totalizando 60 mg/kg/día). En base a este paradigma de dosificación en ratones, se pueden usar por lo menos dos métodos para estimar la dosificación equivalente en seres humanos.

El primer método está basado en la normalización del área de la superficie corporal (BSA) (descrita en Reagen-Shaw et al. (2007) FASEB J. 22, 659-661), ya que los autores observan que el BSA se correlaciona bien entre especies para varios parámetros biológicos, que incluyen la tasa metabólica basal, el volumen sanguíneo, el gasto calórico, los niveles de proteína en plasma, y la función renal. Usando este método, una dosis de 60 mg/kg/día en ratones se convertiría en alrededor de 4,9 mg/kg/día en seres humanos.

El segundo método usado para convertir la dosis eficaz de 60 mg/kg/día en ratones en una dosis equivalente en seres humanos estaba basado más directamente en el escalamiento alométrico de datos farmacocinéticos reales de varias especies animales. Los datos de un estudio farmacocinético de MGBG que consiste en una dosis oral de 10 mg/kg en ratones se modelaron en una simulación para determinar el valor teórico de AUC_{INF} para un régimen de

dosificación de 30 mg/kg PO BID, que era 9.050 h*ng/ml. A continuación, se usaron los valores de aclaramiento humano predichos tal como se determinan por escalamiento alométrico de una y varias especies para estimar las dosis que es posible que produzcan una exposición en seres humanos (AUC_{INF}) similar a la de los 60 mg/kg/día en ratones. Usando un escalamiento alométrico de una sola especie y un intervalo de valores de aclaramiento humano predichos, una dosis humana equivalente estaría en el intervalo de 1,73 mg/kg/día a 4,51 mg/kg/día. Usando escalamiento alométrico multiespecies, la dosis equivalente humana predicha es de alrededor de 4,2 mg/kg/día.

En los modelos de carragenina murina, también observamos la eficacia de MGBG a dosis más bajas, que incluyen 3 mg/kg PO BID y 10 mg/kg PO BID, que se convertirían proporcionalmente en dosis humanas de ~ 0,42 mg/kg/día y ~ 1,2 mg/kg/día.

El peso corporal promedio de un ser humano hombre normal a menudo se supone que es de 70 kg. De este modo, las dosis diarias basadas en las predicciones anteriores se podría estimar que varían de alrededor de 25 mg/día a alrededor de 350 mg/día.

La dosis apropiada depende, por supuesto, de varios factores. El paciente puede pesar mucho más o mucho menos, o ser mujer, anciano o joven, requiriendo una dosis más baja o más alta. El paciente puede exhibir un perfil metabólico del fármaco que podría aconsejar una dosis más baja o más alta, tal como un bajo nivel de expresión o actividad de metabolizar enzimas tales como los citocromos P₄₅₀ (CYP). Esta baja expresión o nivel de actividad se puede deber a varios factores. Se sabe que la expresión polimórfica de uno o más CYPs (por ejemplo, CYP2C19 y CYP2D6, aunque se han descrito polimorfismos para casi todos los CYPs) es responsable de que algunas poblaciones sean "deficientes" en comparación con la población en general, lo que lleva a un fenotipo de "metabolizador pobre", que requiere una dosis más baja. Adicionalmente, la exposición a un agente infeccioso o xenobiótico puede provocar la represión de la expresión de CYP o la inhibición de los CYPs existentes. Alternativamente, el paciente puede estar físicamente débil, lesionado o inmunocomprometido, todo lo cual puede aconsejar una dosis más baja. El paciente puede estar tomando varios otros fármacos que compiten con sistemas metabólicos (que incluyen los CYPs como se discutió anteriormente) para su eliminación; este bien conocido efecto polifarmacéutico puede requerir una dosis más baja. La dosis también depende, como se discutió anteriormente, de la afección y su gravedad. La dosis eficaz para una enfermedad o criterio de valoración clínica no será necesariamente la misma que la dosis para otro, y un caso severo, crónico o de otra manera grave, puede requerir una dosis más alta. Sin embargo, un caso crónico también puede requerir una dosis más baja administrada durante un período de tiempo más largo o incluso indefinido. Todos estos se discuten a modo de ejemplo para ilustrar la variabilidad de la dosificación ideal; está dentro de la capacidad del profesional experto seleccionar un intervalo de dosificación apropiado para una enfermedad, población o individuo.

Teniendo en cuenta estos factores, debe quedar claro que es posible que la dosis diaria para seres humanos pueda ser tan baja como 1 mg/día y tan alta como 1 g/día. En ciertas realizaciones, la dosis en seres humanos puede variar: de 10 mg/día a 500 mg/día, de 20 mg/día a 400 mg/día, o de 25 mg/día a 350 mg/día. En realizaciones adicionales, la dosis para seres humanos puede variar de 120 mg/día a 350 mg/día, de 150 mg/día a 350 mg/día, de 200 mg/día a 350 mg/día, o de 250 mg/día a 350 mg/día. En ciertas realizaciones, la dosis humana puede ser una cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 125, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 210, 220, 225, 230, 240, 250, 260, 270, 275, 280, 290, 300, 310, 320, 325, 330, 340 o 350 mg/día.

En ciertas realizaciones, la dosis humana puede ser una cualquiera de 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 350, 355, 360, 365, 370, o 375 mg/día. En una realización, la dosis puede ser de 275 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 300 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 305 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 310 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 315 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 320 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 325 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 330 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 335 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 340 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 345 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 350 mg/día.

En ciertas realizaciones, la dosis humana puede ser una cualquiera de 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550 o 600 mg/día. En una realización, la dosis puede ser de 375 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 400 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 450 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 500 mg/día.

En ciertas realizaciones, la dosis humana puede ser una cualquiera de 25, 50, 75, 100 o 125 mg/día. En una realización, la dosis puede ser de 375 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 25 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 50 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 75 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 100 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser de 125 mg/día.

55 **Formulaciones farmacéuticas orales ejemplares**

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación que se pueden usar para administrar oralmente los compuestos descritos aquí.

Ejemplos de liberación prolongada

5 Los siguientes ejemplos ilustran la formulación de varias formas de dosificación de comprimido terapéuticas. En estos ejemplos, la etilcelulosa es típicamente un material seco de tipo estándar que tiene una designación de viscosidad de 4 cps y un contenido de etoxi de 48% a 49,5%. La hidroxipropilmetilcelulosa es típicamente un material seco que tiene un contenido de hidroxipropoxilo de 7 a 8,6 por ciento en peso.

La concentración del material base del vehículo en las fórmulas de comprimido (hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa) varía de 21% a 26,4% (peso en peso). La relación en peso de etilcelulosa a hidroxipropilmetilcelulosa en las fórmulas de comprimido varía de 1 a 3,2 a de 1 a 4,2.

10 Se pueden usar métodos estándar conocidos en la técnica para evaluar la eficacia de una formulación de liberación prolongada.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido con 200 miligramos de MGBG y que contiene los siguientes ingredientes en las cantidades enumeradas por comprimido.

15	Ingrediente	mg/comprimido
	MGBG, micronizado	200 mg
	Hidroxipropil Metilcelulosa, USP	5,0 mg
	Fosfato dibásico de sodio, USP	35,0 mg
	Lactosa, NF	18,0 mg
20	Etilcelulosa, NF	17,5 mg
	Estearato de magnesio, NF	3,50 mg
	Talco	1,00 mg

Peso teórico del comprimido = 350 mg

25 La MGBG junto con etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, talco y el fosfato dibásico de sodio se mezclan en seco, y subsecuentemente se granulan con un alcohol 23A desnaturalizado, y mezcla disolvente de cloruro de metileno. En lugar de usar alcohol y cloruro de metileno como líquidos de granulación, se pueden usar en su lugar otros líquidos tales como agua del grifo. Después de la granulometría húmeda, el secado y la granulometría seca el
 30 Subsecuentemente, se aplica a los comprimidos una suspensión acuosa de color de revestimiento de película y una disolución de brillo. El alcohol desnaturalizado 23A es una mezcla 100:10 de alcohol etílico y acetona.

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido con 300 miligramos de MGBG y que contiene los siguientes ingredientes en las cantidades enumeradas por comprimido.

35	Ingrediente	mg/comprimido
	MGBG, micronizada	300,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa, USP	112,5 mg
	Fosfato dibásico de sodio, USP	52,5 mg
	Lactosa, NF	27,0 mg
40	Etilcelulosa, NF	26,25 mg
	Estearato de magnesio, NF	5,25 mg
	Talco	1,5 mg

Peso teórico del comprimido = 525 mg

El método de fabricación es el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 3

5 Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido con 400 miligramos de MGBG y que contiene los siguientes ingredientes en las cantidades enumeradas por comprimido.

	Ingrediente	mg/comprimido
	MGBG, micronizada	400,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa, USP	150,0 mg
	Fosfato dibásico de sodio, USP	70,0 mg
10	Lactosa, NF	36,0 mg
	Etilcelulosa, NF	35,0 mg
	Estearato de magnesio, NF	7,0 mg
	Talco	2,0 mg

Peso teórico del comprimido = 700 mg

15

El método de fabricación es el mismo que el del Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación de un comprimido con 600 miligramos de MGBG y que contiene los siguientes ingredientes en las cantidades enumeradas por comprimido.

	Ingrediente	mg/comprimido
20	MGBG, micronizada	600,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa, USP	168,0 mg
	Lactosa, NF	105,8 mg
	Fosfato dibásico de sodio, USP	105,0 mg
25	Etilcelulosa, NF	52,5 mg
	Estearato de magnesio, NF	15,75 mg
	Talco	3,0 mg

Peso teórico del comprimido = 1.050 mg

El método de fabricación es el mismo que el del Ejemplo 1.

30 El perfil de disolución de las formas de dosificación anteriores se puede ensayar según procedimientos estándar de la USP. Se espera que las formas de dosificación en comprimidos se disuelvan más rápido y liberen el fármaco más rápidamente a medida que se incrementa el contenido de hidroxipropoxilo.

35 El rendimiento in vivo de las nuevas formas de dosificación de esta invención se puede evaluar en estudios de biodisponibilidad en comparación con formas de dosificación de liberación inmediata equivalentes. Los comprimidos de liberación prolongada preparados generalmente según los Ejemplos 1-4 se pueden administrar una vez al día y evaluar en estudios de biodisponibilidad en estado estacionario de múltiples días en comparación con cápsulas o comprimidos que contienen una cantidad equivalente por día de fármaco de liberación inmediata convencional administrado múltiples veces al día. Se espera que los comprimidos de liberación prolongada demuestren una biodisponibilidad equivalente a las formas de dosificación de liberación inmediata de referencia. También se pueden medir otros parámetros farmacocinéticos. Se espera que los valores C_{max} y T_{max} sean más bajo y más tarde respectivamente para las formas de dosificación de liberación prolongada.

40

Ejemplos de micropellets encapsulados de liberación sostenida

Ejemplo 5

5 Se disuelven 3,2 kg de polivinilpirrolidona, peso molecular de 40.000 (Kollidon 30) en 32 litros de isopropanol y se dispersan en ello 12,8 kilogramos de MGBG micronizada. Se colocan 4,0 kilogramos de azúcar, malla 60/80 en la columna de revestimiento en suspensión en aire Wurster. Después de que el sistema de suspensión en aire está en funcionamiento con el azúcar, la MGBG dispersada se pulveriza en la columna con el aire de entrada que tiene una temperatura de 60°C, la presión de pulverización a 4 bares y siendo la velocidad de pulverización de 100 ml/min. Después de completar el procedimiento anterior, se detiene el funcionamiento de la columna Wurster y el producto se reserva como "pelets de MGBG, Active I."

10 Se disuelve un segundo lote de 3,2 kilogramos de polivinilpirrolidona, peso molecular 40.000 (Kollidon 30) en 32,0 litros de isopropanol, y se dispersan en la mezcla resultante 12,8 kilogramos de MGBG micronizada. A continuación se cargan 4,0 kilogramos de "pelets de MGBG, Active I" en la misma columna Wurster en las mismas condiciones de temperatura y presión, y a la misma velocidad. El segundo lote que tiene la MGBG dispersada en el mismo se carga luego en la columna Wurster para acumular adicionalmente el revestimiento. La columna Wurster se vacía y el producto se etiqueta como "pelets de MGBG, Active II".

15 Se prepara una mezcla de revestimiento de 13,2 litros de cloroformo y 3,3 litros de metanol, en la que se dispersan 992,0 gramos de etilcelulosa (Ethocel N-10 Dow) y 329,0 gramos de hidroxipropilcelulosa (Hercules, Klucel LF). En la columna Wurster se cargan 19,0 kilogramos de "pelets de MGBG, Active II", que a continuación se revisten con la mezcla de revestimiento en condiciones de 30°C, presión de pulverización 3 bares y velocidad de pulverización de 100 ml/min. Los pelets revestidos resultantes son pequeños micropellets que se pueden colocar en cápsulas que contienen la unidad de dosificación deseada.

20 El protocolo anterior se puede escalar apropiadamente según métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo 6

25 Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 5, los gránulos de MGBG se pueden revestir externamente con 5% en peso de una mezcla que contiene 75% en peso de etilcelulosa y 25% en peso de hidroxipropilcelulosa. Las características de liberación de los gránulos revestidos se pueden medir según el procedimiento de disolución XX de la U.S.P. (una hora en fluido gástrico simulado seguido de fluido intestinal simulado).

Ejemplos de liberación prolongada esferonizados

30 Ejemplo 7

Una mezcla de 44,8 partes de MGBG, 74,6 partes de celulosa microcristalina, NF y 0,60 partes de hidroxipropilmetilcelulosa 2208, USP, se mezclan con la adición de 41,0 partes de agua. La masa plástica de material se extruye, se esferoniza y se seca para proporcionar esferoides que contienen fármaco no revestidos.

35 Agitar 38,25 partes de etilcelulosa, NF, HG2834 y 6,75 partes de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, USP, en una mezcla 1:1 v/v de cloruro de metileno y metanol anhidro hasta que se complete la disolución del material de revestimiento de película.

A un lecho fluidizado de los esferoides no revestidos se aplican 0,667 partes de disolución de revestimiento por parte de esferoides no revestidos para obtener esferoides revestidos con película de liberación prolongada que tienen un nivel de revestimiento del 3%.

40 Los esferoides se tamizan para retener los esferoides revestidos de un tamaño de partícula entre 0,85 mm y 1,76 mm de diámetro. Estos esferoides revestidos con película seleccionados se introducen en cápsulas farmacéuticamente aceptables convencionalmente, tales como cápsulas de almidón o gelatina.

Ejemplo 8

45 Igual que para el Ejemplo 7, excepto que se aplican 1,11 partes de la disolución de revestimiento de película por parte de esferoides no revestidos para obtener un nivel de revestimiento del 5%.

Ejemplo 9

Igual que para el Ejemplo 7, excepto que se aplican 1,33 partes de la disolución de revestimiento de película a 1 parte de esferoides no revestidos para obtener un nivel de revestimiento del 6%.

50

Ejemplo 10

Igual que para el Ejemplo 7, excepto que se aplican 1,55 partes de la disolución de revestimiento de película a 1 parte de esferoides no revestidos para obtener un nivel de revestimiento del 7%.

Ejemplo 11

5 Comprimidos de MGBG de 100 mg

Las cantidades requeridas de MGBG, lactosa secada por pulverización y Eudragit® RS PM se transfieren a un mezclador de tamaño apropiado y se mezclan durante alrededor de 5 minutos. Mientras los polvos se mezclan, la mezcla se granula con suficiente agua para producir una masa granular húmeda. Los gránulos se secan a continuación en un secador de lecho fluido a 60°C, y a continuación se pasan a través de un tamiz de malla 8. A continuación, los gránulos se vuelven a secar y se empujan a través de un tamiz de malla 12. La cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a alrededor de 60°-70°C, y mientras los gránulos se mezclan, se añade el alcohol estearílico fundido. Los gránulos calientes se devuelven al mezclador.

Los gránulos revestidos se retiran del mezclador y se dejan enfriar. Los gránulos se pasan a continuación a través de un tamiz de malla 12. El granulado se lubrica a continuación mezclando la cantidad requerida de talco y estearato de magnesio en un mezclador apropiado. Los comprimidos se comprimen a 375 mg de peso en una máquina de fabricación de comprimidos apropiada. La fórmula para los comprimidos del Ejemplo 11 se expone a continuación:

Componente	mg/comprimido	% (en peso)
MGBG	100,0	27
Lactosa (secada por pulverización)	143,75	38
Eudragit® RS PM	45,0	12
Agua purificada q.s.*		
Alcohol estearílico	75,0	20
Talco	7,5	2
Estearato de magnesio	3,75	1
Total:	375,0	100%

* usada en la fabricación y permanece en el producto final solo como cantidad residual.

Los comprimidos del Ejemplo 11 se ensayan a continuación para ver la disolución vía el Método Basket de la USP, 37°C, 100 RPM, primera hora, 700 ml de fluido gástrico a pH 1,2, a continuación se cambia a 900 ml a 7,5.

20 Ejemplo 12

Comprimidos de liberación controlada de MGBG de 50 mg.

Las cantidades requeridas de MGBG y lactosa secada por pulverización se transfieren a un mezclador de tamaño apropiado y se mezclan durante alrededor de 6 minutos. Aproximadamente el 40 por ciento del polvo de Eudragit® RS PM requerido se dispersa en etanol. Mientras se mezclan los polvos, los polvos se granulan con la dispersión y la mezcla continúa hasta que se forma una masa granular húmeda. Se añade etanol adicional si es necesario para alcanzar el punto final de la granulación. La granulación se transfiere a un secador de lecho fluido y se seca a 30°C; y a continuación se pasa a través de un tamiz de malla 12. El Eudragit® RS PM restante se dispersa en un disolvente de 90 partes de etanol y 10 partes de agua purificada; y se pulveriza sobre los gránulos en el granulador/secador de lecho fluido a 30°C. A continuación, el granulado se pasa a través de un tamiz de malla 12. La cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a alrededor de 60°-70°C. Los gránulos calientes se devuelven al mezclador. Mientras se mezcla, se añade el alcohol estearílico fundido. Los gránulos revestidos se retiran del mezclador y se dejan enfriar. A continuación, se pasan a través de un tamiz de malla 12.

A continuación, el granulado se lubrica mezclando las cantidades requeridas de talco y estearato de magnesio en un mezclador apropiado. El granulado se comprime en comprimidos de 125 mg en una máquina de fabricación de comprimidos apropiada.

La fórmula para los comprimidos del Ejemplo 12 (10 mg de MGBG de liberación controlada) se expone a continuación:

ES 2 662 373 T3

Componente	mg/comprimido	% (en peso)
MGBG	50,0	40
Lactosa (secada por pulverización)	31,25	25
Eudragit® RS PM	15,00	12
Agua purificada q.s.*		
Alcohol estearílico	25,00	20
Talco	2,50	2
Estearato de magnesio	1,25	1
Total:	125,00 mg	100%

* usada solo en la fabricación y permanece en el producto final solo como cantidad residual.

Los comprimidos del Ejemplo 12 se ensayan a continuación para ver la disolución mediante el Método Basket de la USP a 37°C, 100 RPM, primera hora 700 ml de fluido gástrico simulado (pH 1,2) a continuación se cambia a 900 ml a pH 7,5.

Ejemplos 13-14

Comprimidos de MGBG de liberación controlada de 50 y 25 mg (fabricación acuosa)

Se combinan Eudragit® RS 30D y Triacetin® mientras pasan a través de un tamiz de malla 60, y se mezclan con baja cizalladura durante aproximadamente 5 minutos o hasta que se observe una dispersión uniforme.

A continuación, se colocan cantidades apropiadas de MGBG, lactosa y povidona en un recipiente de granulador/secador de lecho fluido (FBD), y la suspensión se pulveriza sobre el polvo en el lecho fluido. Después de la pulverización, la granulación se pasa a través de un tamiz n° 12 si es necesario para reducir los grumos. La granulación seca se coloca en un mezclador.

Mientras tanto, la cantidad requerida de alcohol estearílico se funde a una temperatura de aproximadamente 70°C. El alcohol estearílico fundido se incorpora a la granulación mientras se mezcla. La granulación encerada se transfiere a un granulador/secador de lecho fluido o bandejas y se deja enfriar a temperatura ambiente o inferior. La granulación enfriada se pasa a continuación a través de un tamiz n° 12. A continuación, la granulación encerada se coloca en un mezclador/batidor y se lubrica con las cantidades requeridas de talco y estearato de magnesio durante alrededor de 3 minutos, y a continuación el granulado se comprime en comprimidos de 125 mg en una máquina de formación de comprimidos apropiada.

La fórmula para los comprimidos del Ejemplo 13 se expone a continuación:

Fórmula de comprimidos de MGBG de 10 mg de liberación controlada

Componente	mg/comprimido	% (en peso)
MGBG	50,0	40,0
Lactosa (secada por pulverización)	29,25	23,4
Povidona	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
Alcohol estearílico	25,0	20,0
Talco	2,5	2,0
Estearato de magnesio	1,25	1,0%
Total:	125,0	100%

ES 2 662 373 T3

* aproximadamente 33,33 mg de dispersión acuosa de Eudragit® RS 30D es equivalente a 10 mg de sustancia seca de Eudragit® RS 30D.

Los comprimidos del Ejemplo 13 se ensayan a continuación por disolución vía el método Basket de la USP a 37°C, 100 rpm, primera hora 700 ml de fluido gástrico simulado a pH 1,2, a continuación se cambia a 900 ml a pH 7,5.

5 La fórmula para los comprimidos del Ejemplo 14 se expone a continuación:

Fórmula de comprimidos de MGBG de 20 mg de liberación controlada

Componente	mg/comprimido
MGBG	25,0
Lactosa (secada por pulverización)	54,25
10 Povidona	5,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*
Triacetin®	2,0
Alcohol estearílico	25,0
Talco	2,5
15 Estearato de magnesio	1,25
Total:	125,0

20 A continuación, los comprimidos del Ejemplo 14 se ensayan para ver su disolución mediante el Método Basket de la USP a 37°C, 100 RPM, primera hora 700 ml de fluido gástrico simulado a pH 1,2, a continuación se cambian a 900 ml a pH 7,5.

Ejemplos 15-16

25 En el Ejemplo 15, se preparan comprimidos de MGBG de liberación controlada de 30 mg según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 10. En el Ejemplo 16, se preparan comprimidos de MGBG de liberación controlada de 10 mg según el procedimiento expuesto en el Ejemplo 12. A continuación, se efectúan estudios de disolución de los comprimidos de los Ejemplos 5 y 6 a diferentes niveles de pH, a saber, pH 1,3, 4,56, 6,88 y 7,5.

Ejemplos 17-22

30 En los Ejemplos 17-22, se preparan comprimidos de MGBG de 4 mg y 10 mg de manera similar a las formulaciones y métodos expuestos en la patente de EE.UU. No. 4.990.341. En el Ejemplo 17, la MGBG (10,00 g) se granula en húmedo con lactosa monohidrato (417,5 g) e hidroxietilcelulosa (100,00 g), y los gránulos se tamizan a través de un tamiz de malla 12. Los gránulos se secan a continuación en un secador de lecho fluido a 50°C y se tamizan a través de un tamiz de malla 16. Se añade alcohol cetosteárico fundido (300,0 g) a los gránulos que contienen MGBG calentados, y el conjunto se mezcla completamente. La mezcla se deja enfriar en el aire, se vuelve a granular y se tamiza a través de un tamiz de malla 16. A continuación se añaden talco purificado (15,0 g) y estearato de magnesio (7,5 g) y se mezclan con los gránulos. Los gránulos se comprimen en forma de comprimidos.

35 El Ejemplo 18 se prepara de la misma manera que el Ejemplo 17; sin embargo, la formulación incluye 10 mg de MGBG/comprimido. Las fórmulas para los Ejemplos 17 y 18 se exponen a continuación.

Formulación del Ejemplo 17

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	4,0	10,0
Lactosa monohidrato	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	40,0	100,0
Alcohol cetosteárico	120,0	300,0
Talco purificado	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

Formulación del Ejemplo 18

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	10,0	25,0
Lactosa monohidrato	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	40,0	100,0
Alcohol cetosteárico	120,0	300,0
Talco purificado	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

5

En el Ejemplo 19, se preparan comprimidos de liberación controlada de 4 mg de MGBG según la fórmula del excipiente citada en el Ejemplo 2 de la patente de EE.UU. No. 4.990.341. El método de fabricación es el mismo que se expone en los Ejemplos 17 y 18 anteriores. El Ejemplo 20 se prepara según el Ejemplo 19, excepto que se incluyen 10 mg de MGBG por comprimido. Las fórmulas para los ejemplos 19 y 20 se exponen a continuación.

10 Formulación del Ejemplo 19

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	4,0	10,0
Lactosa anhidra	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	30,0	75,0
Alcohol cetosteárico	90,0	225,0
Talco purificado	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

Formulación del Ejemplo 20

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	10,0	25,0
Lactosa hidratada	167,0	417,5
Hidroxietilcelulosa	30,0	75,0
Alcohol cetosteárico	90,0	225,0
Talco purificado	6,0	15,0
Estearato de magnesio	3,0	7,5

5 En el Ejemplo 21, se preparan comprimidos de liberación controlada de MGBG de 4 mg de una manera análoga a y con la misma fórmula de excipientes citada en el Ejemplo 3 de la patente de EE.UU. No. 4.990.341.

La MGBG (32,0 g) se granula en húmedo con lactosa monohidrato (240,0 g), hidroxietilcelulosa (80,0 g) y copolímero de ácido metacrílico (240,0 g), Eudragit® L-100-55), y los gránulos se tamizan a través de un tamiz de malla 12. Los gránulos se secan a continuación en un secador de lecho fluido a 50°C, y se hacen pasar a través de un tamiz de malla 16.

10 A los gránulos que contienen MGBG calentados se añade alcohol cetosteárico fundido (240,0 g), y el conjunto se mezcla completamente. La mezcla se deja enfriar en el aire, se vuelve a granular y se tamiza a través de un tamiz de malla 16. Los gránulos se comprimen a continuación en forma de comprimidos.

El Ejemplo 22 se prepara de modo idéntico al Ejemplo 21, excepto que se incluyen 10 mg de MGBG por comprimido. Las formulaciones para los Ejemplos 21 y 22 se exponen a continuación.

15 Formulación del Ejemplo 21

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	4,0	32,0
Lactosa monohidrato	30,0	240,5
Hidroxietilcelulosa	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Alcohol cetosteárico	30,0	240,0

Formulación del Ejemplo 22

Ingrediente	mg/comprimido	g/lote
MGBG	10,0	80,0
Lactosa monohidrato	30,0	240,5
Hidroxietilcelulosa	10,0	80,0
Copolímero de ácido metacrílico	30,0	240,0
Alcohol cetosteárico	30,0	240,0

Formas de dosificación con revestimiento entérico de liberación retardada

ES 2 662 373 T3

Ejemplo 23

Cápsula de revestimiento entérico con núcleo de pelet de hipromelosa/celulosa microcristalina

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación de 250 mg de MGBG)
Núcleo de pelet:	
MBGB	250
Celulosa microcristalina	75,07
Hipromelosa	65
Revestimiento de sellado:	
Opadry Clear	6,5
Revestimiento entérico:	
Eudragit L30-D55	71,77
Citrato de trietilo	2,15
Hidróxido de sodio	3,23
Talco	10,64
Agua*	ND

Ejemplo 24

Unidad de dosificación de cápsula con núcleo de pelet y revestimiento de retardo

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación de 250 mg de MGBG)
Núcleo de pelet:	
MBGB	250
Celulosa microcristalina	75,07
Hipromelosa	65
Revestimiento de sellado:	
Opadry Clear	6,5
Revestimiento de "retardo":	
Surelease® dispersión de etilcelulosa	2,7
Hipromelosa	3
Agua*	ND

Ejemplo 25

Unidad de dosificación de comprimido con revestimiento de retardo

Ingrediente	mg/cápsula (dosificación de 250 mg de MGBG)
Núcleo de pelet:	
MBGB	250
Celulosa microcristalina	135
Hipromelosa	60
Talco	18
Estearato de magnesio	7
Revestimiento "retardo":	
Surelease® dispersión de etilcelulosa	27
Hipromelosa	3
Agua*	ND

5 Ejemplo 26

Núcleo de comprimido con revestimiento entérico

Núcleo de comprimido:	
MBGB	250
Celulosa microcristalina	135
Hipromelosa	60
Talco	18
Estearato de magnesio	7
Revestimiento entérico ("retardo"):	
Eudragit L30-D55	71,77
Citrato de trietilo	2,15
Hidróxido de sodio	3,23
Talco	10,64

Ejemplos 27-506

Formas de dosificación entéricamente revestidas adicionales

- 10 Las formas de dosificación entéricamente revestidas se pueden preparar por los métodos a continuación. En ciertas realizaciones, los métodos se escogen para asegurar que la forma de dosificación final sea sustancialmente anhidra. El contenido de humedad se puede medir por métodos conocidos en la técnica. Adicionalmente, la forma de dosificación se puede ensayar para isomerización de MGBG. Una forma de dosificación estable mostraría una isomerización mínima.
- 15 Los comprimidos en los ejemplos a continuación se pueden preparar por compresión directa o por granulación en seco. Para la fabricación por compresión directa, la MGBG en la cantidad citada se combina con estearato de magnesio en una cantidad igual a alrededor de 1% del peso total del núcleo del comprimido, crospovidona en una

cantidad igual a alrededor de 2% del peso total del núcleo del comprimido, y suficiente lactosa anhidra para formar un núcleo de comprimido de un peso total de 500 mg. Los ingredientes se disgregan, por tamizado o molienda, a continuación se mezclan hasta que la mezcla es sustancialmente uniforme. La uniformidad se puede ensayar mediante el muestreo en tres puntos diferentes en el recipiente de mezcla y la evaluación usando métodos estándar tales como HPLC; el resultado del ensayo del 95-105% de la potencia objetivo, con una RSD del 5% sería casi ideal. La mezcla se vierte en matrices, opcionalmente con un alimentador de flujo forzado, y se comprime en forma de comprimidos que se pueden revestir entéricamente a continuación.

Para la fabricación por granulación en seco, MGBG en la cantidad citada, un disgregante como crospovidona y un lubricante como estearato de magnesio, y una cantidad suficiente de una carga/diluyente tal como lactosa anhidra para formar un núcleo de comprimido de un peso total de 500 mg (se pueden usar cantidades similares de otros excipientes usados en compresión directa, con ajuste para permitir una etapa de lubricación adicional en el extremo) se desaglomeran por tamizado o molienda, a continuación se mezclan hasta que la mezcla es sustancialmente uniforme. La mezcla se vierte en troqueles y se comprime con un punzón de cara plana en trozos, típicamente de 1,90 cm a 2,54 cm (3/4" a 1"); alternativamente, el polvo se densifica pasando a través de los rodillos de un molino compactador. Los trozos se rompen suavemente para formar gránulos y se reducen a un tamaño de gránulo sustancialmente uniforme por tamizado o molienda. Los gránulos se lubrican por segunda vez. En esta etapa, los gránulos se pueden revestir entéricamente y luego encapsular, o comprimir en forma de comprimidos que a continuación se pueden revestir entéricamente.

Para la fabricación por esferonización, la MGBG se combina con un aglomerante/carga y se granula en húmedo usando un mínimo de disolvente según los métodos conocidos en la técnica. La celulosa microcristalina es un aglomerante apropiado. Esta mezcla se pasa a través de un extrusor para formar cilindros de grosor deseado. Estos segmentos cilíndricos se recogen y se colocan en un Marumerizador donde se les da forma de esferoides por fuerzas centrífugas y de fricción. Los esferoides se deben tamizar para un tamaño uniforme, tal como de aproximadamente 0,5-1 mm de diámetro. Los esferoides se pueden secar, lubricar y revestir entéricamente antes de ser encapsulados. Alternativamente, los esferoides se pueden comprimir en forma de un comprimido que se puede revestir entéricamente.

Para la fabricación por micropelletización, la MGBG se reviste sobre cristales de siembra de tamaño sustancialmente uniforme, opcionalmente después de combinar con un aglomerante tal como polivinilpirrolidona, en capas. Las capas se pueden depositar pulverizando la MGBG en forma de disolución sobre semillas de azúcar en una unidad de suspensión en columna de aire, repitiendo el procedimiento según sea necesario hasta que los micropellets sean del tamaño deseado. Los micropellets a continuación se pueden secar, lubricar y revestir entéricamente antes de ser encapsulados.

Ejemplos 27-212

Formas de dosificación entéricamente revestidas adicionales para liberación duodenal

Los siguientes ejemplos son formas de dosificación entéricamente revestidas fabricadas usando un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo como agente retardante de la liberación en el revestimiento entérico. El copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo puede ser cualquier copolímero apropiado de este tipo, por ejemplo, Eudragit® L 30 D-55 o Eudragit® L 100-55. Tal como se formuló, el núcleo de MGBG del comprimido, micropellets o esferoides se puede combinar opcionalmente con uno o más excipientes como se describe aquí o se conoce en la técnica. Se espera que las siguientes formulaciones pasen por el estómago y liberen MGBG en el duodeno. Se pueden usar ensayos estándar de la USP o in vitro, así como modelos in vivo que son conocidos en la técnica para confirmar este efecto. Cuando se usan modelos de USP o in vitro, se espera que las formas de dosificación de liberación retardada exitosas se disuelvan entre alrededor de pH 5,5 y alrededor de pH 6. Cuando se usan modelos in vivo, se espera que formas de dosificación de liberación retardada excepcionalmente exitosas produzcan efectos secundarios gastrointestinales reducidos, como náuseas, emesis, irritación gástrica, ulceración y/o hemorragia y deposiciones sueltas y/o diarrea en los sujetos. También se espera que el T_{max} se desplazará hacia la derecha (en un gráfico de concentración en función del tiempo que tenga concentración en el eje vertical y el tiempo en el eje horizontal, es decir, se retrase) en por lo menos una hora; en ciertas realizaciones, el T_{max} se desplazará hacia la derecha de una hora a seis horas.

Adicionalmente, las cantidades de MGBG se pueden variar según sea necesario según los métodos conocidos en la técnica. Se pueden usar diferentes proporciones de MGBG para conseguir, por ejemplo, - usando las mismas proporciones de revestimiento entérico – una forma de dosificación de 50, 75, 100, 150, 200, 225, 325, 375, 400, o 450 mg. Se pueden añadir excipientes adicionales tales como lubricantes (por ejemplo, talco), protectores de compresión (por ejemplo citrato de trietilo o un polietilenglicol tal como macrogol 6000), etc. La tabla 3 a continuación proporciona formas de dosificación entéricamente revestidas.

Tabla 3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
27	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	comprimido
28	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	comprimido
29	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	comprimido
30	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	comprimido
31	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	comprimido
32	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	comprimido
33	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	comprimido
34	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	comprimido
35	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	comprimido
36	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	comprimido
37	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	comprimido
38	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	comprimido
39	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	comprimido
40	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	comprimido
41	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	comprimido
42	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
43	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	comprimido
44	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	comprimido
45	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	comprimido
46	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	comprimido
47	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	cápsula
48	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	cápsula
49	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	cápsula
50	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	cápsula
51	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	cápsula
52	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	cápsula
53	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	cápsula
54	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	cápsula
55	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	cápsula
56	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	cápsula
57	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	cápsula
58	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	cápsula
59	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	cápsula

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
60	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	cápsula
61	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	cápsula
62	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	cápsula
63	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	cápsula
64	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	cápsula
65	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	cápsula
66	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	cápsula
67	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	micropelets (cápsula)
68	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	micropelets (cápsula)
69	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	micropelets (cápsula)
70	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	micropelets (cápsula)
71	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	micropelets (cápsula)
72	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	micropelets (cápsula)
73	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	micropelets (cápsula)
74	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	micropelets (cápsula)
75	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	micropelets (cápsula)
76	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
77	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	micropelets (cápsula)
78	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	micropelets (cápsula)
79	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	micropelets (cápsula)
80	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	micropelets (cápsula)
81	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	micropelets (cápsula)
82	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	micropelets (cápsula)
83	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	micropelets (cápsula)
84	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	micropelets (cápsula)
85	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	micropelets (cápsula)
86	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	micropelets (cápsula)
87	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	esferoides (cápsula)
88	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	esferoides (cápsula)
89	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	esferoides (cápsula)
90	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	esferoides (cápsula)
91	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	esferoides (cápsula)
92	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	esferoides (cápsula)
93	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	esferoides (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
94	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	esferoides (cápsula)
95	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	esferoides (cápsula)
96	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	esferoides (cápsula)
97	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	esferoides (cápsula)
98	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	esferoides (cápsula)
99	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	esferoides (cápsula)
100	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	esferoides (cápsula)
101	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	esferoides (cápsula)
102	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	esferoides (cápsula)
103	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	esferoides (cápsula)
104	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	esferoides (cápsula)
105	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	esferoides (cápsula)
106	250	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	esferoides (cápsula)
107	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	comprimido
108	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	comprimido
109	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	comprimido
110	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
111	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	comprimido
112	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	comprimido
113	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	comprimido
114	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	comprimido
115	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	comprimido
116	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	comprimido
117	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	comprimido
118	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	comprimido
119	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	comprimido
120	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	comprimido
121	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	comprimido
122	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	comprimido
123	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	comprimido
124	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	comprimido
125	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	comprimido
126	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	comprimido
127	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	cápsula

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
128	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	cápsula
129	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	cápsula
130	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	cápsula
131	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	cápsula
132	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	cápsula
133	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	cápsula
134	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	cápsula
135	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	cápsula
136	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	cápsula
137	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	cápsula
138	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	cápsula
139	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	cápsula
140	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	cápsula
141	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	cápsula
142	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	cápsula
143	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	cápsula
144	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	cápsula

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
145	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	cápsula
146	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	cápsula
147	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	micropelets (cápsula)
148	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	micropelets (cápsula)
149	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	micropelets (cápsula)
150	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	micropelets (cápsula)
151	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	micropelets (cápsula)
152	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	micropelets (cápsula)
153	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	micropelets (cápsula)
154	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	micropelets (cápsula)
155	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	micropelets (cápsula)
156	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	micropelets (cápsula)
157	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	micropelets (cápsula)
158	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	micropelets (cápsula)
159	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	micropelets (cápsula)
160	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	micropelets (cápsula)
161	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
162	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	micropelets (cápsula)
163	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	micropelets (cápsula)
164	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	micropelets (cápsula)
165	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	micropelets (cápsula)
166	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	micropelets (cápsula)
167	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	esferoides (cápsula)
168	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	esferoides (cápsula)
169	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	esferoides (cápsula)
170	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	esferoides (cápsula)
171	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	esferoides (cápsula)
172	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	esferoides (cápsula)
173	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	esferoides (cápsula)
174	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	esferoides (cápsula)
175	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	esferoides (cápsula)
176	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	esferoides (cápsula)
177	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	esferoides (cápsula)
178	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	esferoides (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
179	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	esferoides (cápsula)
180	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	esferoides (cápsula)
181	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	esferoides (cápsula)
182	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	esferoides (cápsula)
183	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	esferoides (cápsula)
184	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	esferoides (cápsula)
185	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	esferoides (cápsula)
186	300	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	esferoides (cápsula)
187	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	comprimido
188	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	comprimido
189	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	comprimido
190	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	comprimido
191	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	comprimido
192	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	comprimido
193	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	comprimido
194	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	comprimido
195	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
196	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	comprimido
197	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	comprimido
198	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	comprimido
199	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	comprimido
200	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	comprimido
201	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	comprimido
202	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	comprimido
203	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	comprimido
204	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	comprimido
205	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	comprimido
206	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	comprimido
207	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	cápsula
208	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	cápsula
209	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	cápsula
210	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	cápsula
211	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	cápsula
212	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	cápsula

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
213	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	cápsula
214	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	cápsula
215	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	cápsula
216	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	cápsula
217	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	cápsula
218	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	cápsula
219	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	cápsula
220	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	cápsula
221	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	cápsula
222	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	cápsula
223	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	cápsula
224	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	cápsula
225	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	cápsula
226	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	cápsula
227	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	micropelets (cápsula)
228	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	micropelets (cápsula)
229	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
230	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	micropelets (cápsula)
231	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	micropelets (cápsula)
232	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	micropelets (cápsula)
233	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	micropelets (cápsula)
234	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	micropelets (cápsula)
235	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	micropelets (cápsula)
236	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	micropelets (cápsula)
237	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	micropelets (cápsula)
238	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	micropelets (cápsula)
239	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	micropelets (cápsula)
240	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	micropelets (cápsula)
241	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	micropelets (cápsula)
242	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	micropelets (cápsula)
243	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	micropelets (cápsula)
244	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	micropelets (cápsula)
245	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	micropelets (cápsula)
246	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
247	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 5%	esferoides (cápsula)
248	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	1% - 2%	esferoides (cápsula)
249	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	2% - 3%	esferoides (cápsula)
250	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	3% - 4%	esferoides (cápsula)
251	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	4% - 5%	esferoides (cápsula)
252	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 10%	esferoides (cápsula)
253	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	5% - 6%	esferoides (cápsula)
254	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	6% - 7%	esferoides (cápsula)
255	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	7% - 8%	esferoides (cápsula)
256	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	8% - 9%	esferoides (cápsula)
257	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	9% - 10%	esferoides (cápsula)
258	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 15%	esferoides (cápsula)
259	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	10% - 11%	esferoides (cápsula)
260	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	11% - 12%	esferoides (cápsula)
261	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	12% - 13%	esferoides (cápsula)
262	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	13% - 14%	esferoides (cápsula)
263	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	14% - 15%	esferoides (cápsula)

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico	Revestimiento entérico como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico aplicado a (Forma de dosificación)
264	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	15% - 20%	esferoides (cápsula)
265	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	20% - 25%	esferoides (cápsula)
266	350	Copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo	25% - 30%	esferoides (cápsula)

Ejemplos 267-506

Formas de dosificación entéricamente revestidas adicionales para la liberación yeyunal

5 Los ejemplos 267-506 son formas de dosificación entéricamente revestidas que se pueden preparar en proporciones análogas a cada ejemplo correspondiente entre aquellas en los ejemplos 27-266, pero usando un copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo ("MA/MM-C") como agente retardante de la liberación en el revestimiento entérico en lugar de un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo. El copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo puede ser cualquier copolímero apropiado, por ejemplo, Eudragit® L 100 o Eudragit® L 12.5.

10 Tal como se formuló, el núcleo de MGBG del comprimido, micropellets o esferoides se puede combinar opcionalmente con uno o más excipientes como se describe aquí o se conoce en la técnica. Se espera que las siguientes formulaciones pasen por el estómago y liberen MGBG principalmente en el yeyuno. Se pueden usar ensayos estándar de la USP o in vitro, así como modelos in vivo que son conocidos en la técnica para confirmar este efecto. Cuando se usan modelos de la USP o in vitro, se espera que las formas de dosificación de liberación retardada exitosas se disuelvan entre alrededor de pH 6 y alrededor de pH 7. Cuando se usan modelos in vivo, se espera que las formas de dosificación de liberación retardada excepcionalmente exitosas produzcan efectos secundarios gastrointestinales reducidos, tales como náuseas, emesis, irritación gástrica, ulceración y/o hemorragia y deposiciones sueltas y/o diarrea en sujetos. También se espera que el T_{max} se desplace hacia la derecha (en un gráfico de concentración en función del tiempo que tenga concentración en el eje vertical y el tiempo en el eje horizontal, es decir, se retrase) por lo menos dos horas; en ciertas realizaciones, el T_{max} se desplazará hacia la derecha de dos a doce horas.

Adicionalmente, las cantidades de MGBG pueden variar según sea necesario según métodos conocidos en la técnica. Se pueden usar diferentes proporciones de MGBG y carga para conseguir, por ejemplo - usando las mismas proporciones de revestimiento entérico – una forma de dosificación de 50, 75, 100, 150, 200, 225, 325, 375, 400 o 450 mg. Se pueden añadir excipientes adicionales tales como lubricantes (por ejemplo, talco), protectores de la compresión (por ejemplo, citrato de trietilo o un polietilenglicol tal como macrogol 6000), etc. La Tabla 4 a continuación proporciona formas de dosificación entéricamente revestidas adicionales.

Tabla 4

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
267	250	1% - 5%	comprimido
268	250	1% - 2%	comprimido
269	250	2% - 3%	comprimido
270	250	3% - 4%	comprimido
271	250	4% - 5%	comprimido
272	250	5% - 10%	comprimido
273	250	5% - 6%	comprimido
274	250	6% - 7%	comprimido
275	250	7% - 8%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
276	250	8% - 9%	comprimido
277	250	9% - 10%	comprimido
278	250	10% - 15%	comprimido
279	250	10% - 11%	comprimido
280	250	11% - 12%	comprimido
281	250	12% - 13%	comprimido
282	250	13% - 14%	comprimido
283	250	14% - 15%	comprimido
284	250	15% - 20%	comprimido
285	250	20% - 25%	comprimido
286	250	25% - 30%	comprimido
287	250	1% - 5%	cápsula
288	250	1% - 2%	cápsula
289	250	2% - 3%	cápsula
290	250	3% - 4%	cápsula
291	250	4% - 5%	cápsula
292	250	5% - 10%	cápsula
293	250	5% - 6%	cápsula
294	250	6% -7%	cápsula
295	250	7% - 8%	cápsula
296	250	8% - 9%	cápsula
297	250	9% - 10%	cápsula
298	250	10% - 15%	cápsula
299	250	10% - 11%	cápsula
300	250	11% - 12%	cápsula
301	250	12% - 13%	cápsula
302	250	13% - 14%	cápsula
303	250	14% - 15%	cápsula
304	250	15% - 20%	cápsula
305	250	20% - 25%	cápsula
306	250	25% - 30%	cápsula
307	250	1% - 5%	micropelets (cápsula)
308	250	1% - 2%	micropelets (cápsula)
309	250	2% - 3%	micropelets (cápsula)
310	250	3% - 4%	micropelets (cápsula)
311	250	4% - 5%	micropelets (cápsula)
312	250	5% - 10%	micropelets (cápsula)
313	250	5% - 6%	micropelets (cápsula)
314	250	6% - 7%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
315	250	7% - 8%	micropellets (cápsula)
316	250	8% - 9%	micropellets (cápsula)
317	250	9% - 10%	micropellets (cápsula)
318	250	10% - 15%	micropellets (cápsula)
319	250	10% - 11%	micropellets (cápsula)
320	250	11% - 12%	micropellets (cápsula)
321	250	12% - 13%	micropellets (cápsula)
322	250	13% - 14%	micropellets (cápsula)
323	250	14% - 15%	micropellets (cápsula)
324	250	15% - 20%	micropellets (cápsula)
325	250	20% - 25%	micropellets (cápsula)
326	250	25% - 30%	micropellets (cápsula)
327	250	1% - 5%	esferoides (cápsula)
328	250	1% - 2%	esferoides (cápsula)
329	250	2% - 3%	esferoides (cápsula)
330	250	3% - 4%	esferoides (cápsula)
331	250	4% - 5%	esferoides (cápsula)
332	250	5% - 10%	esferoides (cápsula)
333	250	5% - 6%	esferoides (cápsula)
334	250	6% - 7%	esferoides (cápsula)
335	250	7% - 8%	esferoides (cápsula)
336	250	8% - 9%	esferoides (cápsula)
337	250	9% - 10%	esferoides (cápsula)
338	250	10% - 15%	esferoides (cápsula)
339	250	10% - 11%	esferoides (cápsula)
340	250	11% - 12%	esferoides (cápsula)
341	250	12% - 13%	esferoides (cápsula)
342	250	13% - 14%	esferoides (cápsula)
343	250	14% - 15%	esferoides (cápsula)
344	250	15% - 20%	esferoides (cápsula)
345	250	20% - 25%	esferoides (cápsula)
346	250	25% - 30%	esferoides (cápsula)
347	300	1% - 5%	comprimido
348	300	1% - 2%	comprimido
349	300	2% - 3%	comprimido
350	300	3% - 4%	comprimido
351	300	4% - 5%	comprimido
352	300	5% - 10%	comprimido
353	300	5% - 6%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
354	300	6% - 7%	comprimido
355	300	7% - 8%	comprimido
356	300	8% - 9%	comprimido
357	300	9% - 10%	comprimido
358	300	10% - 15%	comprimido
359	300	10% - 11%	comprimido
360	300	11% - 12%	comprimido
361	300	12% - 13%	comprimido
362	300	13% - 14%	comprimido
363	300	14% - 15%	comprimido
364	300	15% - 20%	comprimido
365	300	20% - 25%	comprimido
366	300	25% - 30%	comprimido
367	300	1% - 5%	cápsula
368	300	1% - 2%	cápsula
369	300	2% - 3%	cápsula
370	300	3% - 4%	cápsula
371	300	4% - 5%	cápsula
372	300	5% - 10%	cápsula
373	300	5% - 6%	cápsula
374	300	6% - 7%	cápsula
375	300	7% - 8%	cápsula
376	300	8% - 9%	cápsula
377	300	9% - 10%	cápsula
378	300	10% - 15%	cápsula
379	300	10% - 11%	cápsula
380	300	11% - 12%	cápsula
381	300	12% - 13%	cápsula
382	300	13% - 14%	cápsula
383	300	14% - 15%	cápsula
384	300	15% - 20%	cápsula
385	300	20% - 25%	cápsula
386	300	25% - 30%	cápsula
387	300	1% - 5%	micropellets (cápsula)
388	300	1% - 2%	micropellets (cápsula)
389	300	2% - 3%	micropellets (cápsula)
390	300	3% - 4%	micropellets (cápsula)
391	300	4% - 5%	micropellets (cápsula)
392	300	5% - 10%	micropellets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
393	300	5% - 6%	micropelets (cápsula)
394	300	6% - 7%	micropelets (cápsula)
395	300	7% - 8%	micropelets (cápsula)
396	300	8% - 9%	micropelets (cápsula)
397	300	9% - 10%	micropelets (cápsula)
398	300	10% - 15%	micropelets (cápsula)
399	300	10% - 11%	micropelets (cápsula)
400	300	11% - 12%	micropelets (cápsula)
401	300	12% - 13%	micropelets (cápsula)
402	300	13% - 14%	micropelets (cápsula)
403	300	14% - 15%	micropelets (cápsula)
404	300	15% - 20%	micropelets (cápsula)
405	300	20% - 25%	micropelets (cápsula)
406	300	25% - 30%	micropelets (cápsula)
407	300	1% - 5%	esferoides (cápsula)
408	300	1% - 2%	esferoides (cápsula)
409	300	2% - 3%	esferoides (cápsula)
410	300	3% - 4%	esferoides (cápsula)
411	300	4% - 5%	esferoides (cápsula)
412	300	5% - 10%	esferoides (cápsula)
413	300	5% - 6%	esferoides (cápsula)
414	300	6% - 7%	esferoides (cápsula)
415	300	7% - 8%	esferoides (cápsula)
416	300	8% - 9%	esferoides (cápsula)
417	300	9% - 10%	esferoides (cápsula)
418	300	10% - 15%	esferoides (cápsula)
419	300	10% - 11%	esferoides (cápsula)
420	300	11% - 12%	esferoides (cápsula)
421	300	12% - 13%	esferoides (cápsula)
422	300	13% - 14%	esferoides (cápsula)
423	300	14% - 15%	esferoides (cápsula)
424	300	15% - 20%	esferoides (cápsula)
425	300	20% - 25%	esferoides (cápsula)
426	300	25% - 30%	esferoides (cápsula)
427	350	1% - 5%	comprimido
428	350	1% - 2%	comprimido
429	350	2% - 3%	comprimido
430	350	3% - 4%	comprimido
431	350	4% - 5%	comprimido

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
432	350	5% - 10%	comprimido
433	350	5% - 6%	comprimido
434	350	6% - 7%	comprimido
435	350	7% - 8%	comprimido
436	350	8% - 9%	comprimido
437	350	9% - 10%	comprimido
438	350	10% - 15%	comprimido
439	350	10% - 11%	comprimido
440	350	11% - 12%	comprimido
441	350	12% - 13%	comprimido
442	350	13% - 14%	comprimido
443	350	14% - 15%	comprimido
444	350	15% - 20%	comprimido
445	350	20% - 25%	comprimido
446	350	25% - 30%	comprimido
447	350	1% - 5%	cápsula
448	350	1% - 2%	cápsula
449	350	2% - 3%	cápsula
450	350	3% - 4%	cápsula
451	350	4% - 5%	cápsula
452	350	5% - 10%	cápsula
453	350	5% - 6%	cápsula
454	350	6% - 7%	cápsula
455	350	7% - 8%	cápsula
456	350	8% - 9%	cápsula
457	350	9% - 10%	cápsula
458	350	10% - 15%	cápsula
459	350	10% - 11%	cápsula
460	350	11% - 12%	cápsula
461	350	12% - 13%	cápsula
462	350	13% - 14%	cápsula
463	350	14% - 15%	cápsula
464	350	15% - 20%	cápsula
465	350	20% - 25%	cápsula
466	350	25% - 30%	cápsula
467	350	1% - 5%	micropelets (cápsula)
468	350	1% - 2%	micropelets (cápsula)
469	350	2% - 3%	micropelets (cápsula)
470	350	3% - 4%	micropelets (cápsula)

ES 2 662 373 T3

Ej.	Dosis de MGBG, mg	Revestimiento entérico de MA/MM-C como % del peso total de la formulación	Revestimiento entérico sobre forma de dosificación:
471	350	4% - 5%	micropelets (cápsula)
472	350	5% - 10%	micropelets (cápsula)
473	350	5% - 6%	micropelets (cápsula)
474	350	6% - 7%	micropelets (cápsula)
475	350	7% - 8%	micropelets (cápsula)
476	350	8% - 9%	micropelets (cápsula)
477	350	9% - 10%	micropelets (cápsula)
478	350	10% - 15%	micropelets (cápsula)
479	350	10% - 11%	micropelets (cápsula)
480	350	11% - 12%	micropelets (cápsula)
481	350	12% - 13%	micropelets (cápsula)
482	350	13% - 14%	micropelets (cápsula)
483	350	14% - 15%	micropelets (cápsula)
484	350	15% - 20%	micropelets (cápsula)
485	350	20% - 25%	micropelets (cápsula)
486	350	25% - 30%	micropelets (cápsula)
487	350	1% - 5%	esferoides (cápsula)
488	350	1% - 2%	esferoides (cápsula)
489	350	2% - 3%	esferoides (cápsula)
490	350	3% - 4%	esferoides (cápsula)
491	350	4% - 5%	esferoides (cápsula)
492	350	5% - 10%	esferoides (cápsula)
493	350	5% - 6%	esferoides (cápsula)
494	350	6% - 7%	esferoides (cápsula)
495	350	7% - 8%	esferoides (cápsula)
496	350	8% - 9%	esferoides (cápsula)
497	350	9% - 10%	esferoides (cápsula)
498	350	10% - 15%	esferoides (cápsula)
499	350	10% - 11%	esferoides (cápsula)
500	350	11% - 12%	esferoides (cápsula)
501	350	12% - 13%	esferoides (cápsula)
502	350	13% - 14%	esferoides (cápsula)
503	350	14% - 15%	esferoides (cápsula)
504	350	15% - 20%	esferoides (cápsula)
505	350	20% - 25%	esferoides (cápsula)
506	350	25% - 30%	esferoides (cápsula)

Se pueden preparar ejemplos análogos adicionales para la liberación en el colon sustituyendo el copolímero de acrilato de etilo / metacrilato de metilo / ácido metacrílico como agente retardante de la liberación en el revestimiento entérico en lugar de un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo o copolímero de ácido metacrílico / metacrilato de metilo. El copolímero de acrilato de etilo / metacrilato de metilo / ácido metacrílico puede ser cualquier copolímero apropiado, por ejemplo, Eudragit® S 100, Eudragit® S 12,5 o Eudragit® FS 30-D. Como se formula, el

núcleo de MGBG del comprimido, micropellets o esferoides se puede combinar opcionalmente con uno o más excipientes como se describe aquí o se conoce en la técnica. Se espera que las siguientes formulaciones pasen por el estómago y liberen MGBG principalmente en el colon. Se pueden usar ensayos estándar de la USP o in vitro, así como modelos in vivo que son conocidos en la técnica para confirmar este efecto. Cuando se usan modelos de la USP o in vitro, se espera que las formas de dosificación de liberación retardada exitosas se disuelvan por encima de un pH 7. Cuando se usan modelos in vivo, se espera que las formas de dosificación de liberación retardada excepcionalmente exitosas produzcan efectos secundarios gastrointestinales reducidos, tales como náuseas, emesis, irritación gástrica, ulceración y/o hemorragia y deposiciones sueltas y/o diarrea en sujetos. También se espera que el T_{max} se desplace hacia la derecha (en un gráfico de concentración en función del tiempo que tenga concentración en el eje vertical y el tiempo en el eje horizontal, es decir, se retrase) por lo menos tres horas; en ciertas realizaciones, el T_{max} se desplazará hacia la derecha de tres a veinticuatro horas.

Ejemplo 507

Cápsulas entéricamente revestidas para liberación retardada

La MGBG se encapsuló pura (sin diluir) usando cápsulas de gelatina Torpac. Se usó dihidrocloruro de metilgliosalbis(guanilhidrazona) hidrato (MGBG); se usó un factor de corrección de 1,49 (para tener en cuenta la sal de dihidrocloruro / monohidrato) al calcular la cantidad requerida de artículo de ensayo. La cantidad en cada cápsula era de 10, 30 o 100 mg/kg, calculada en base al peso corporal del sujeto. Las cápsulas se revistieron entéricamente con Eudragit® L100-55, según fuera necesario, usando un Torpac Pro-Coater® según el procedimiento de inmersión estándar proporcionado por el fabricante (véase www.torpac.com, vaya a "Reference/ProCoater Manual.pdf" o póngase en contacto con Torpac, Inc. para obtener instrucciones detalladas).

Ejemplos comparativos: formas de dosificación de liberación inmediata

Se puede pasar MGBG sólida o una de sus sales a través de uno o más tamices para producir un tamaño de partícula consistente. Los excipientes también se pueden pasar a través de un tamiz. Los pesos apropiados de los compuestos, suficientes para alcanzar la dosis objetivo por cápsula, se pueden medir y añadir a un recipiente o aparato de mezcla, y la mezcla se mezcla a continuación hasta uniformidad. Los ensayos de uniformidad de mezcla se pueden realizar, por ejemplo, muestreando 3 puntos dentro del recipiente (arriba, centro, fondo) y ensayando la potencia de cada muestra. Un resultado de ensayo de 95-105% del objetivo, con una RSD del 5%, se consideraría ideal; opcionalmente, se puede permitir un tiempo de mezcla adicional para conseguir una mezcla uniforme. Con los resultados de uniformidad de mezcla aceptables, una alícuota medida de esta formulación patrón se puede separar para preparar las potencias más bajas. El estearato de magnesio se puede pasar a través de un tamiz, recoger, pesar, añadir al mezclador como lubricante y mezclar hasta que se disperse. La mezcla final se pesa y compone. Las cápsulas se pueden abrir a continuación y los materiales mezclados se alimentan por inundación al cuerpo de las cápsulas con una espátula. Las cápsulas en bandejas se pueden compactar para sedimentar la mezcla en cada cápsula para asegurar un peso de relleno objetivo uniforme, a continuación se sellan combinando los cuerpos rellenos con las tapas.

Ejemplo comparativo C1

Cápsula de 300 mg: El peso total de relleno de la cápsula es de 500 mg, sin incluir el peso de la cápsula. La dosificación del compuesto objetivo es de 300 mg por cápsula, pero se puede ajustar para tener en cuenta el peso de los contraiones y/o solvatos si se da en forma de una sal o su polimorfo solvatado. En tal caso, el peso de los otros excipientes, típicamente el relleno, se reduce.

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
MGBG	300,00
Lactosa monohidrato	179,00
Dióxido de silicio	3,00
Crospovidona	15,00
Estearato de magnesio (grado vegetal)	3,00

Ejemplo comparativo C2

Cápsula de 150 mg: El peso total de relleno de la cápsula es de 300 mg, sin incluir el peso de la cápsula. La dosificación del compuesto objetivo es de 150 mg por cápsula, pero se puede ajustar para tener en cuenta el peso de los contraiones y/o solvatos si se da en forma de una sal o su polimorfo solvatado. En tal caso, el peso de los otros excipientes, típicamente la carga, se reduce.

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
MGBG	150
Celulosa microcristalina (MCC)	147
Estearato de magnesio (grado vegetal)	3,00

5 Se espera que cuando se ensayan en seres humanos o animales, los ejemplos comparativos de liberación inmediata anteriores exhiban varias de las siguientes características cuando se compara con una forma de dosificación de liberación controlada: semivida más corta, más alta C_{max} , T_{max} más corto y mayor frecuencia y/o gravedad de los efectos secundarios incluyendo los efectos secundarios gastrointestinales.

Evaluación in vivo de cápsulas entéricamente revestidas

10 Se llevó a cabo un estudio comparativo de dosis únicas y escalonadas de cápsulas de MGBG entéricamente revestidas para determinar la viabilidad y el efecto farmacológico de retrasar la liberación de MGBG hasta que la cápsula haya pasado el estómago. El perro se seleccionó como la especie de ensayo, tanto porque es típicamente la especie más sensible gastrointestinalmente como porque ha demostrado consistentemente una emesis limitante de la dosis tras la administración oral de cápsulas estándar que contienen MGBG. Seis perros beagle macho de aproximadamente 4 años y 8 meses a 5 años y 6 meses y un peso de 10,95 a 12,85 kg (Covance Research Products) se pesaron, aclimataron y asignaron al azar a grupos de tratamiento como se muestra a continuación en la

15 Tabla 5.

Tabla 5

Grupo No.	Dosis, mpk	No. de animales	
		Cápsula estándar	Cápsula entéricamente revestida
1	10	3	-
2	10	-	3
3	30	3	-
4	30	-	3
5	100	3	-
6	100	-	3

20 El artículo de ensayo se administró una vez en cada nivel de dosis durante el estudio oralmente vía una cápsula. Se prepararon conjuntos duplicados de cápsulas con revestimiento entérico para cada animal a cada dosis y se evaluó para disolución. La muestra duplicada se colocó en una disolución de HCl 0,1 N y se agitó usando una barra de agitación magnética y una placa de agitación, durante por lo menos dos horas. Se recogieron muestras por triplicado de los medios de disolución ácida para el análisis del contenido de MGBG. La cápsula se transfirió a una disolución tampón de fosfato (pH 6,8) y se agitó usando una barra de agitación magnética y una placa de agitación, durante

25 aproximadamente una hora. La cápsula se inspeccionó visualmente en busca de signos de deformación. Si no se cumplen los criterios de disolución, $\leq 10\%$ de la concentración de la cápsula en disolución; inspección visual que muestra la deformación de la cápsula y la liberación del producto; la preparación de la cápsula con revestimiento entérico se repitió por duplicado, hasta que los resultados del ensayo duplicado cumplieron con los requisitos del estudio. También se prepararon cápsulas de referencia no entéricamente revestidas (liberación inmediata).

30 Los niveles de dosis se seleccionaron en base a estudios previos en perros, que exhibieron emesis limitante de la dosis cuando se administraron dosis individuales de MGBG en cápsulas estándar ≥ 10 mg/kg. Los niveles de dosis para los grupos tratados fueron de 10, 30 y 100 mg/kg administrados en los días 1, 8 y 33, respectivamente, en cápsulas de gelatina con revestimiento entérico o estándar. Las dosis individuales se basaron en los pesos corporales más recientes. A los animales se les administró la siguiente dosis escalonada del artículo de ensayo

35 después de la finalización de un período de lavado de 7 días (entre las dosis 1 y 2) o de 25 días (entre las dosis 2 y 3).

Las observaciones de morbilidad, mortalidad, lesiones y la disponibilidad de alimentos y agua se efectuaron dos veces al día para todos los animales. Las observaciones de los signos clínicos se efectuaron antes de la dosis y a 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis en los días 1, 8 y 33, y diariamente en días sin dosis. En ocasiones, las observaciones clínicas se registraron a intervalos no programados. Los pesos corporales se midieron y registraron los días 1-4, 5, 12 y 32.

Recogida y tratamiento de muestras. Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 1 ml) de todos los animales para la determinación de las concentraciones en plasma del artículo de ensayo. Las muestras se tomaron antes de la dosis y a 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis en el día 1, y antes de la dosis y a 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis en los días 8 y 33. Los animales no se sometieron a ayuno antes de la extracción de sangre. Las muestras se colocaron en tubos que contenían heparina de litio como anticoagulante. Las muestras de sangre se recogieron en hielo húmedo y se centrifugaron durante 10 minutos a 3.000 g RCF en refrigeración a 4°C. Al finalizar el estudio, todos los animales fueron sacrificados.

Análisis. Las muestras de plasma se separaron en dos alícuotas (aproximadamente 200 µl por alícuota) después de la centrifugación y se colocaron en viales de plástico precintados y cerrados herméticamente y se almacenaron congeladas a una temperatura de -50 a -90°C hasta que se analizaron. La etiqueta del vial incluía el número de estudio, el día de estudio relativo, el número de animal y la fecha e intervalo de tiempo de recogida.

Resultados farmacodinámicos. Un objetivo de este estudio era comparar la tolerabilidad y la exposición sistémica cuando el artículo de ensayo se administró mediante cápsulas estándar versus de gelatina con revestimiento entérico. Se toleraron todos los niveles de dosis sobreviviendo todos los animales al finalizar el estudio. Las observaciones clínicas relacionadas con MGBG, con la mayor incidencia de salivación y emesis/vómito, se observaron principalmente en los perros a los que se les administraron cápsulas estándar y, lo más notablemente, a 100 mg/kg/día. El revestimiento entérico de las cápsulas de MGBG por lo tanto parecía ser efectivo para prevenir los efectos adversos gastrointestinales. Véase la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

Nivel de dosis (mpk)	Incidencia de emesis de cápsulas estándar (%)	Incidencia de emesis con cápsulas con revestimiento entérico (%)
10	0(0)	0(0)
30	2(67)	1(33)
100	3(100)	0(0)

Resultados farmacocinéticos. Las curvas de tiempo medio versus concentración para cápsulas estándar y entéricamente revestidas se presentan en la FIG. 2 (10 mg/kg), FIG. 3 (30 mg/kg) y FIG. 4 (100 mg/kg) y FIG. 5 (todas las dosis en los mismos ejes). Las concentraciones en plasma con las cápsulas estándar generalmente disminuyeron rápidamente durante las primeras 4 horas y luego gradualmente de 4 a 24 horas, mientras que las concentraciones en plasma con las cápsulas con revestimiento entérico aumentaron lentamente de 0 a 8 (o 12) horas, y a continuación disminuyeron gradualmente. Se observaron concentraciones medibles después de 24 horas en todos los grupos y ambos tipos de cápsulas. T_{max} varió de 2,33 a 3,5 horas para las cápsulas estándar, y de 8 a 13,3 horas para las cápsulas con revestimiento entérico. La C_{max} medida y la exposición media a AUC_{0-t} a MGBG aumentaron al aumentar la dosis para ambos tipos de cápsulas. La C_{max} era a veces mayor que la proporcional a la dosis con la cápsula estándar y proporcional a la dosis con las cápsulas con revestimiento entérico. El AUC_{0-t} era proporcional a la dosis para ambos tipos de cápsulas. Los perros dosificados con las cápsulas estándar tuvieron exposiciones medias más altas en todos los niveles de dosis, en comparación con los perros dosificados con cápsulas con revestimiento entérico, incluso a 100 mg/kg/día con la incidencia de emesis/vómito. La C_{max} para la cápsula estándar varió de 510 a 22.090 ng/ml, y de 128 a 1.580 ng/ml para las cápsulas con revestimiento entérico. El AUC_{0-t} para la cápsula estándar variaba de 3.370 a 33.000 ng•h/ml, y de 2.010 a 23.700 ng•h/ml para las cápsulas con revestimiento entérico. Los datos medios y las desviaciones estándar se dan a continuación en la Tabla 7; véase también la FIG. 6 en la que T_{max} y C_{max} se comparan en todas las dosis.

Tabla 7

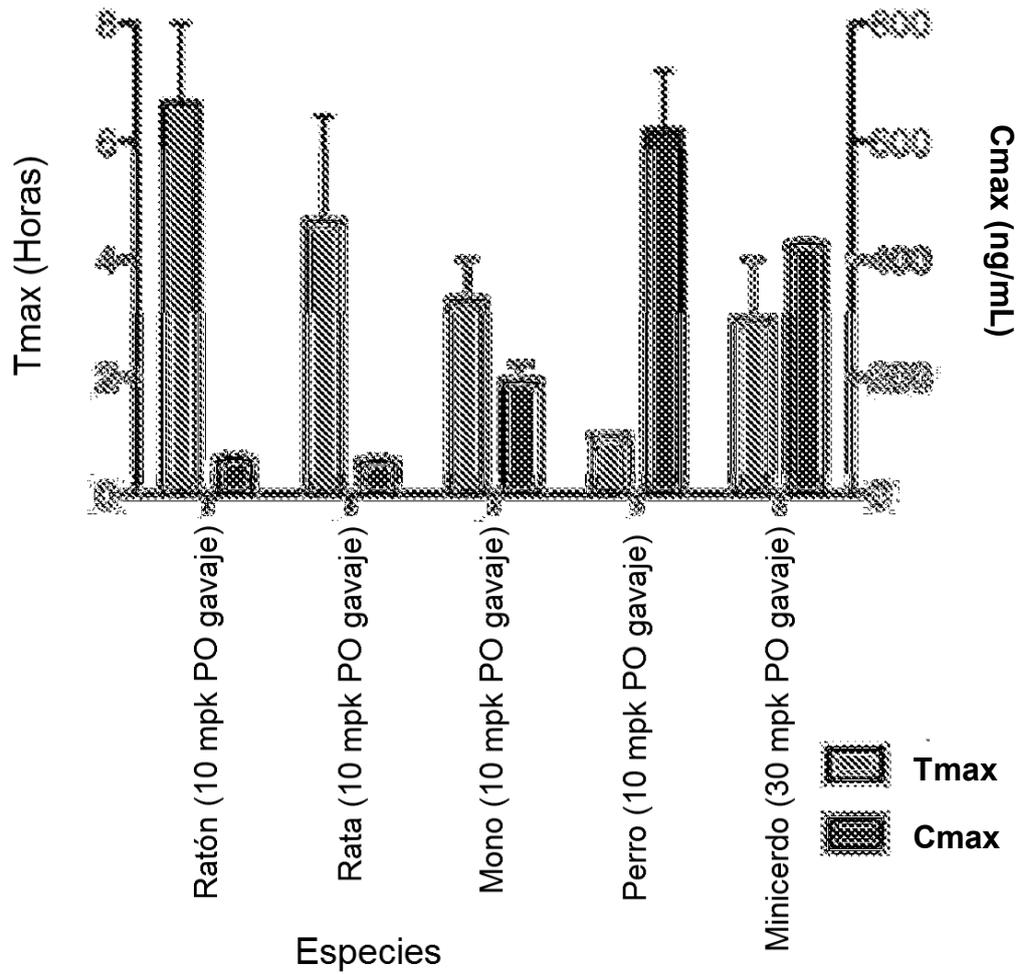
Dosis (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng*h/ml)
10 mg/kg, estándar	3,50±3,97	510±492	3.370±1.210
10 mg/kg, entérica	8	128±65	2.010±1.240
30 mg/kg, estándar	2,33±1,53	1.200±456	9.500±1.780
30 mg/kg, entérica	13,3±10,1	403±150	5.040±1.640
100 mg/kg, estándar	3,00±4,33	22.090±18.392	33.000±12.922
100 mg/kg, entérica	10,7±2,31	1.580±413	23.700±4.100

- 5 La comparación de la media de AUC_{0-t} entre las cápsulas con revestimiento entérico y las cápsulas estándar dentro de los grupos de dosis dio como resultado estimaciones de biodisponibilidad relativa que oscilaron de 53,1% y 71,8%. También se analizó la proporcionalidad de la dosis. Se encontró que la relación de valores medios de C_{max}/Dosis altos a bajos era de 5,3 en las dosis de cápsulas estándar y de 1,2 en las mismas dosis en cápsulas entéricamente revestidas. Por el contrario, se encontró que la relación de alta a baja AUC_{0-t}/Dosis (valores de biodisponibilidad relativa) media era de 1,1 en las dosificaciones de cápsula estándar y de 1,4 en las mismas dosis
- 10 en cápsulas entéricamente revestidas. Esto indica que la MGBG exhibía cambios mayores que los proporcionales a la dosis en C_{max} después de la administración de la cápsula estándar y aumentos proporcionales a la dosis en C_{max} con la dosis para la cápsula entéricamente revestida.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido de liberación retardada o una forma de dosificación farmacéutica oral de cápsula de liberación retardada que comprende MGBG y un revestimiento entérico.
- 5 2. La forma de dosificación farmacéutica oral como se menciona en la reivindicación 1, que comprende de alrededor de 25 a alrededor de 350 mg de MGBG.
3. La forma de dosificación farmacéutica oral como se menciona en la reivindicación 1, en la que el revestimiento entérico se comienza a disolver sustancialmente, y comienza la liberación del fármaco, en el duodeno.
- 10 4. La forma de dosificación farmacéutica oral como se menciona en la reivindicación 1, en la que el revestimiento entérico se comienza a disolver sustancialmente y comienza la liberación del fármaco alrededor de ½ o más horas después de la ingestión.
5. La forma de dosificación farmacéutica oral como se menciona en la reivindicación 1, en la que el revestimiento entérico se comienza a disolver sustancialmente y comienza la liberación del fármaco alrededor de 1 o más horas después de la ingestión.
- 15 6. Una forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada que comprende dihidrocloruro de MGBG hidrato en cápsulas entéricamente revestidas para liberación duodenal.
7. La forma de dosificación farmacéutica oral de liberación retardada según la reivindicación 7, en la que el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etilo.
- 20 8. Un comprimido o cápsula como se menciona en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el tratamiento del dolor.
9. El comprimido o cápsula para su uso como se menciona en la reivindicación 8 con reducidos efectos secundarios gastrointestinales de la MGBG.
- 25 10. El comprimido o cápsula como se menciona en la reivindicación 9, en la que dichos efectos secundarios gastrointestinales se escogen de entre náusea, emesis, diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, ulceración oral, faringitis, estomatitis, irritación de la mucosa gástrica y ulceración gastrointestinal.
11. El comprimido o cápsula como se menciona en la reivindicación 10, en la que dicho efecto secundario gastrointestinal es emesis.

FIG. 1



Área de la superficie corporal creciente

FIG. 2

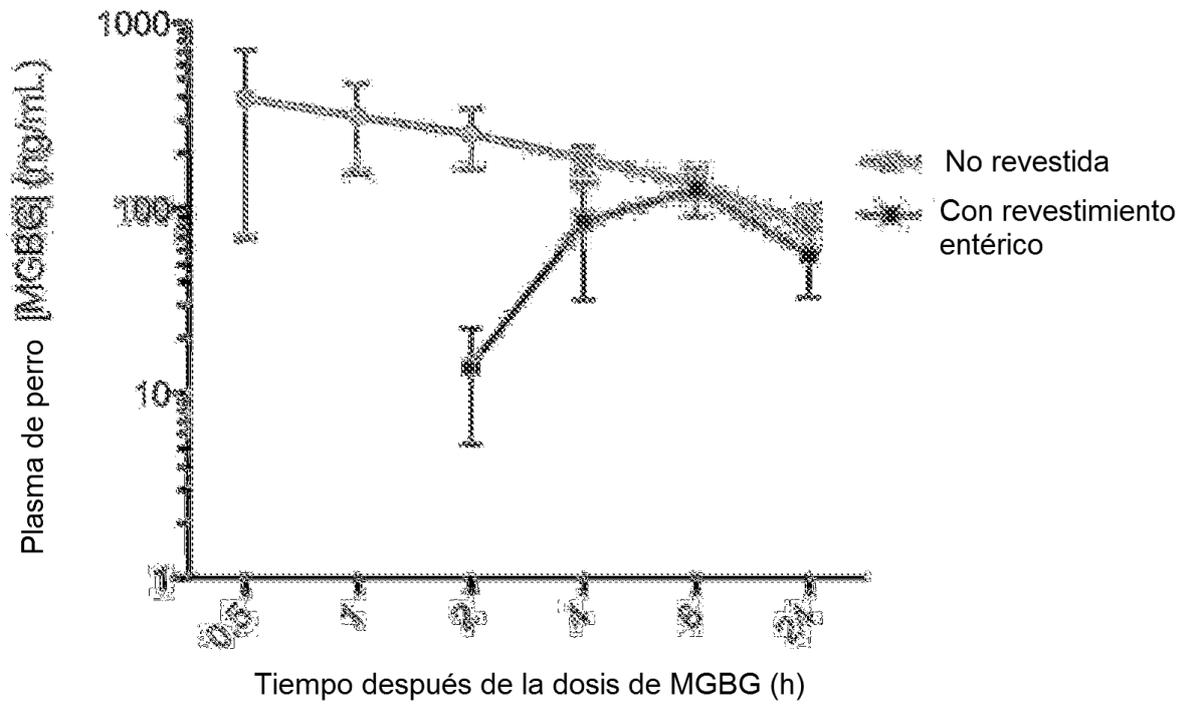


FIG. 3

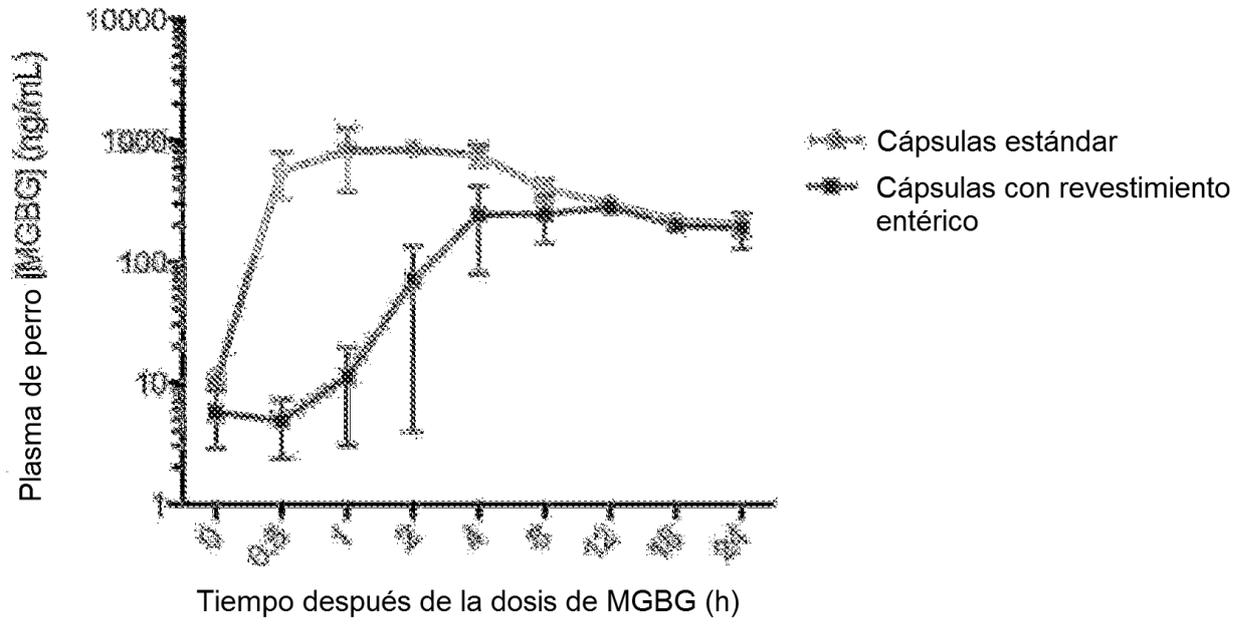


FIG. 4

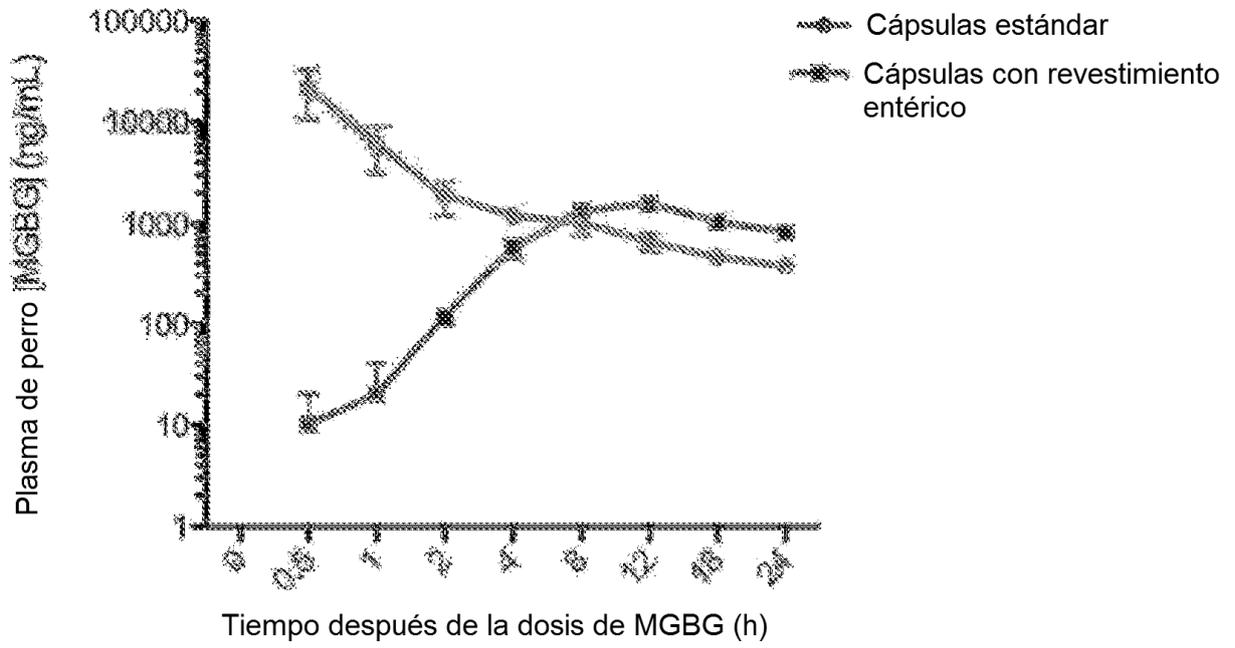


FIG. 5

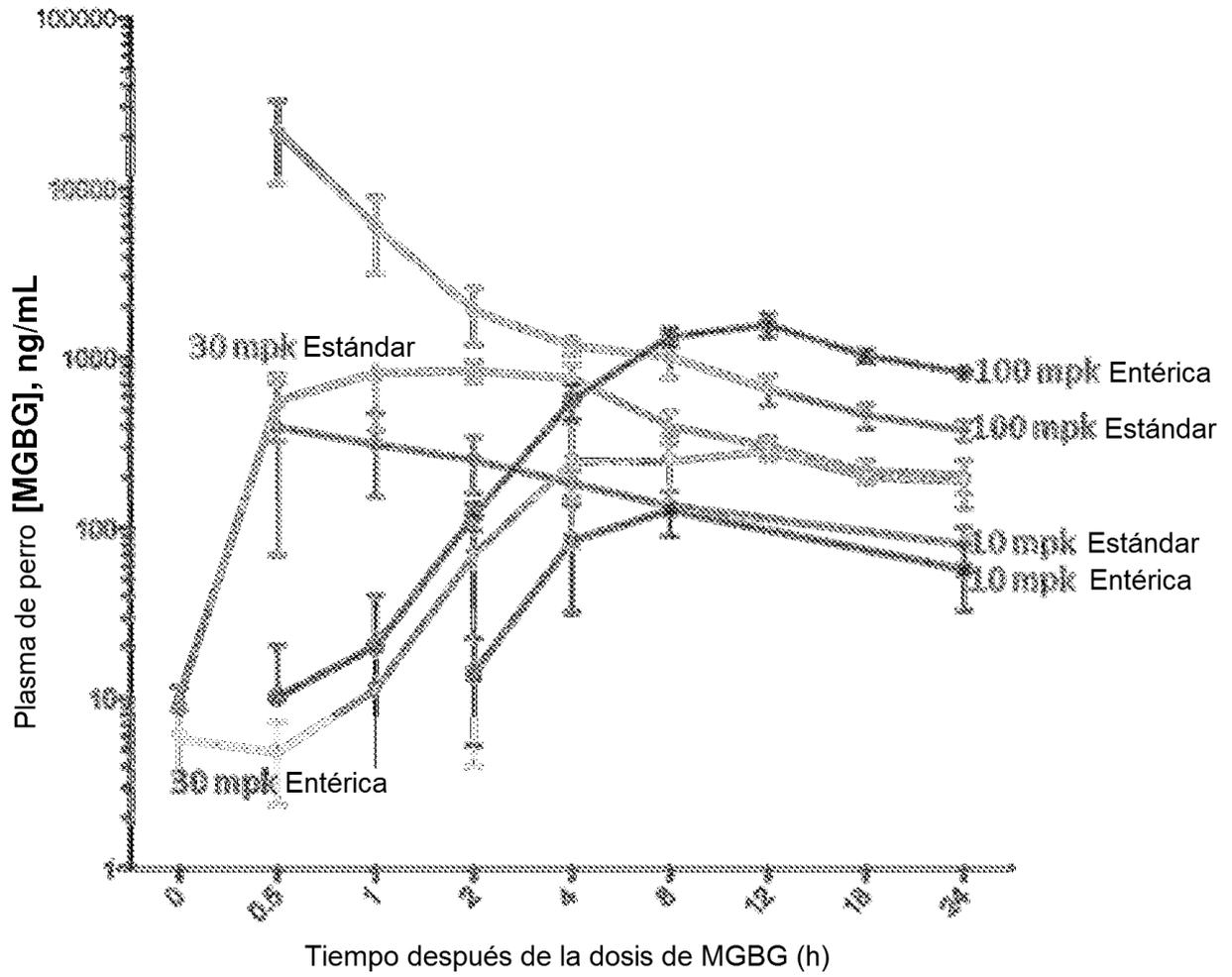
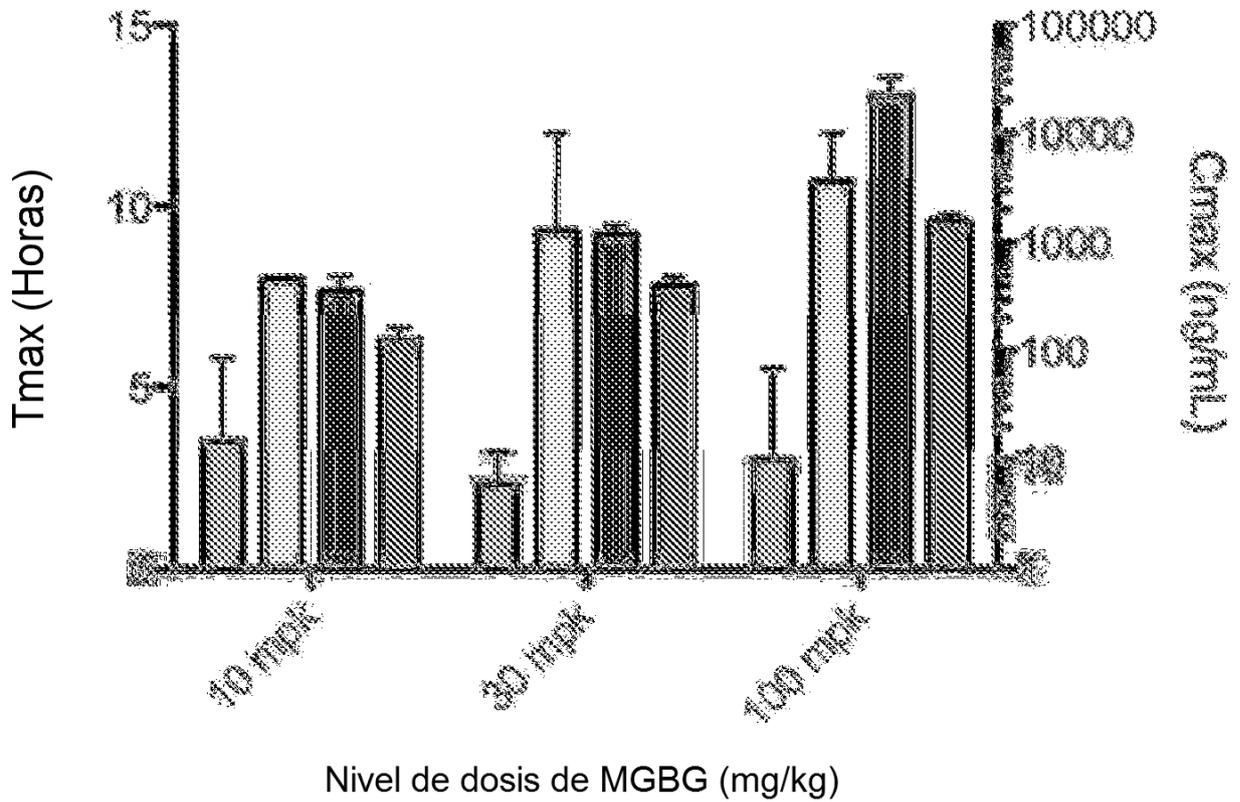


FIG. 6



De izquierda a derecha en cada grupo:

-  Cápsulas estándar - Tmax
-  Cápsulas con revestimiento entérico - Tmax
-  Cápsulas estándar - Cmax
-  Cápsulas con revestimiento entérico - Cmax