

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2010 PCT/US2010/042253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11009039**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010 E 10800602 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2453886**

54 Título: **Producto farmacéutico para administración oral que comprende MGBG y métodos de tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

24.12.2009 US 290095 P
16.07.2009 US 226060 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2019

73 Titular/es:

PATHOLOGICA LLC (100.0%)
1700 Owens Street Suite 515
San Francisco, California 94158, US

72 Inventor/es:

MCKEARN, JOHN y
BLITZER, JEREMY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 715 173 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

Producto farmacéutico para administración oral que comprende MGBG y métodos de tratamiento de enfermedades

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que comprenden metilglioxal bis(guanilhidrazona) (MGBG; mitoguazona) para el uso en el tratamiento del dolor cuando se administran de manera oral a un sujeto, así como MGBG para el uso en el tratamiento del dolor.

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas orales nuevas de análogos de poliaminas, inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, inhibidores de poliaminas de AMD-I y reguladores de osteopontina, y su aplicación para el tratamiento de afecciones que incluyen las moduladas por osteopontina o asociadas a niveles o actividad elevada de osteopontina, y las relacionadas con infecciones virales, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

MGBG (metilglioxal bis(guanilhidrazona); mitoguazona) es un inhibidor competitivo de poliamina de la S-adenosil metionina descarboxilasa (AMD-I), que cataliza la síntesis de espermidina, una poliamina. Las poliaminas derivadas de aminoácidos se han asociado desde hace tiempo con el crecimiento celular y el cáncer, y ciertos oncogenes específicos y genes supresores tumorales regulan el metabolismo de las poliaminas. Se ha demostrado que la inhibición de la síntesis de poliaminas generalmente es ineficaz como estrategia antineoplásica en los ensayos clínicos, pero es una estrategia eficaz de quimioprevención del cáncer en los estudios preclínicos. A pesar de su nuevo mecanismo de acción y de los datos preclínicos prometedores, los ensayos clínicos iniciales de MGBG se interrumpieron a mediados de la década de 1960 debido a una toxicidad grave, especialmente hacia la auto-renovación de los tejidos normales, tales como la médula ósea y el tracto intestinal (en particular mucositis grave), que dependieron tanto de la dosis como del calendario.

A pesar de ello, la investigación con MGBG ha continuado. Varios estudios han examinado el uso potencial en combinación con otros agentes quimioterápicos y regímenes de administración innovadores, diseñados para minimizar los efectos secundarios y la dosis siempre que sea posible. Otros se han centrado en dilucidar el modo de acción de MGBG en el cuerpo. Otros han investigado la actividad de MGBG en enfermedades distintas del cáncer.

Quizás debido a los hallazgos clínicos negativos en estos primeros estudios, hasta la fecha, MGBG se ha limitado al uso intravenoso. Desde un punto de vista práctico, esto representa varios problemas en el tratamiento de muchas enfermedades, en particular de afecciones crónicas o recurrentes. La administración por medio de inyección o infusión IV la debe realizar un profesional médico en el ámbito hospitalario. Esto no solamente representa una molestia y un coste incrementado para el sujeto, sino que también lo expone a infecciones y enfermedades intrahospitalarias, estas últimas a causa de la venopunción y la propia visita al hospital o a la clínica. En individuos inmunodeprimidos tales como, por ejemplo, los que tienen HIV o SIDA, los individuos que se someten a tratamiento con depresores del sistema inmunitario, y los ancianos, este es un problema relevante. Por tanto, un sujeto con una afección crónica a largo plazo tal como un trastorno autoinmunitario o hiperproliferativo, o un médico que trata a tal sujeto, podrían considerar el coste, la molestia, y los riesgos de tal tratamiento más importantes que cualquier beneficio terapéutico potencial que pudiera ofrecer el fármaco.

Una formulación oral de MGBG, en contraste, presentaría varios beneficios. En primer lugar, una formulación oral, por ejemplo una simple píldora o comprimido, se puede tomar fuera del ámbito hospitalario, lo que incrementa la sencillez de uso y el cumplimiento por parte del sujeto. Esto permite que un sujeto evite los riesgos de infección concomitantes a la administración IV y las visitas al hospital. Cuando un tratamiento temprano puede prevenir el desarrollo de las complicaciones de una enfermedad, tiene un beneficio particular. La administración crónica a dosis bajas de MGBG es prácticamente imposible en una formulación IV. Además, la administración oral generalmente evita el máximo de concentración elevada, y el aclaramiento rápido asociado a una dosis con inyección rápida IV. Otra ventaja de un fármaco oral sería la capacidad de formular MGBG como una composición de combinación con otro u otros agentes terapéuticos.

En este contexto, White (White, F. R.; *Cancer Chemotherapy Reports*, 24; 1962; págs. 79-84) describe el compuesto MGBG, las propiedades farmacológicas del mismo, y su uso en el tratamiento del cáncer. Además, Oliverio *et al.* (Oliverio, V. T. et al.; *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 141; 1963; págs. 149-156) describe las propiedades farmacocinéticas de MGBG marcada radiactivamente. Además, el documento WO 2009/018368 A1 describe métodos para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos mediante la administración de inhibidores de la D-aminoácido oxidasa (DAAOs): Finalmente, el documento US 2007/0078187 A1 describe métodos para el tratamiento de infecciones virales mediante el uso de MGBG, entre otros.

La presente invención se refiere a los puntos siguientes:

1. Una composición farmacéutica oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto.
2. La composición farmacéutica oral para el uso según el punto 1, que comprende de alrededor de 25 mg a alrededor de 350 mg de MGBG.

3. La composición farmacéutica oral para el uso según el punto 1 o el punto 2, formulada como un comprimido o cápsula.
4. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de los puntos 1 a 3, en la que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor debido a lesión nerviosa, dolor crónico, dolor de un cáncer resistente al tratamiento, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor quirúrgico o posquirúrgico, dolor dental, dolor resultante de una lesión dérmica, lumbalgia, cefaleas, migraña, alodinia táctil, e hiperalgesia.
5. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de los puntos 1 a 4, en la que el sujeto es un ser humano.
6. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que el dolor es crónico.
7. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de los puntos 1 a 5, en la que el dolor es agudo.
8. MGBG para el uso en el tratamiento del dolor.
9. MGBG para el uso según el punto 8, en la que la MGBG se administra de manera oral.
10. MGBG para el uso según el punto 8 o el punto 9, en la que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor debido a lesión nerviosa, dolor crónico, dolor de un cáncer resistente al tratamiento, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor quirúrgico o posquirúrgico, dolor dental, dolor resultante de una lesión dérmica, lumbalgia, cefaleas, migraña, alodinia táctil, e hiperalgesia.
11. MGBG para el uso según cualquiera de los puntos 8 a 10, en la que el dolor es crónico.
12. MGBG para el uso según cualquiera de los puntos 8 a 10, en la que el dolor es agudo.

Además, en la presente memoria se describen formulaciones farmacéuticas orales de MGBG y otros análogos de poliaminas, inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, inhibidores de poliaminas de AMD-I y reguladores de osteopontina. También se describen métodos para el tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de MGBG y otros análogos de poliaminas, inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, inhibidores de poliaminas de AMD-I y reguladores de osteopontina.

Además, se describen métodos para el tratamiento del dolor que comprenden la administración de MGBG y otros análogos de poliaminas, inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, inhibidores de poliaminas de AMD-I y reguladores de osteopontina.

Las figuras muestran:

La Figura 1 muestra los resultados de un modelo murino de inflamación inducida por carragenano. Se representa el cambio en el edema de la pata a lo largo del tiempo.

La Figura 2 muestra los resultados de un modelo murino de dolor inducido por carragenano. Se representa el cambio en la latencia de retirada de la pata, una medida de la hiperalgesia, a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, en la presente memoria se proporciona una composición farmacéutica para administración oral, que comprende un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, el análogo de poliamina o el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas es un compuesto descrito en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el análogo de poliamina o el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas es uno conocido en la técnica.

En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas cuando se administra de manera oral a un sujeto.

En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas para el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante un periodo de al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, o 48 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 6 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 12 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 18 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 24 horas.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 25, 50, 55, 60, 65, 75, 80, 85, 90, o 95 por ciento de la concentración plasmática máxima durante al menos 4 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 4 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 6 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 8 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 8 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 12 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 18 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas de al menos un 25% de la concentración plasmática máxima durante al menos 18 horas. En realizaciones adicionales, la concentración plasmática máxima es una concentración terapéuticamente eficaz. En realizaciones adicionales, el porcentaje de la concentración plasmática máxima es terapéuticamente eficaz a lo largo del periodo de tiempo proporcionado.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el análogo de poliamina o el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 10, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, o 60 por ciento. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, o 45%. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40% o al menos un 45%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 20%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 30%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 35%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 40%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 45%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración una vez al día. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración dos veces al día. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración tres veces al día.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende el análogo de poliamina o el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas tiene una semivida de al menos 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, o 36 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 12 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 18 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 20 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 24 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 48, 72, 96, o 120 horas.

En la presente memoria se proporciona además una composición farmacéutica para administración oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG cuando se administra de manera oral a un sujeto.

5 En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG para el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto.

10 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante un periodo de al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, o 48 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 6 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 12 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 18 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 24 horas.

15 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 25, 50, 55, 60, 65, 75, 80, 85, 90, o 95 por ciento de la concentración plasmática máxima durante al menos 4 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, o 24 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 4 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 6 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante al menos 8 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 8 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 12 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 50% de la concentración plasmática máxima durante al menos 18 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica produce un nivel plasmático de MGBG de al menos un 25% de la concentración plasmática máxima durante al menos 18 horas. En realizaciones adicionales, la concentración plasmática máxima es una concentración terapéuticamente eficaz. En realizaciones adicionales, el porcentaje de la concentración plasmática máxima es terapéuticamente eficaz a lo largo del periodo de tiempo proporcionado.

20 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende MGBG tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 10, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, o 60 por ciento. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, o 45%. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 30%, al menos un 35%, al menos un 40% o al menos un 45%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 20%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 30%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 35%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 40%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 45%. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración una vez al día. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración dos veces al día. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una biodisponibilidad oral que produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración tres veces al día.

25 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende MGBG tiene una semivida de al menos 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 30, o 36 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 12 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 18 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 20 horas. En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 24 horas. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene una semivida de al menos 48, 72, 96, o 120 horas.

30 En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG cuando se administra de manera oral a un sujeto, que no tiene sustancialmente efectos secundarios limitantes de la dosis. En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios son gastrointestinales. En

5 realizaciones adicionales, dichos efectos secundarios gastrointestinales se eligen de náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mucositis oral, úlcera oral, faringitis, estomatitis, y úlcera gastrointestinal. En realizaciones adicionales, dichos efectos secundarios gastrointestinales se eligen de la inhibición de la proliferación de la mucosa gastrointestinal, la inhibición de la migración de células epiteliales en desarrollo de la luz gastrointestinal, y la inhibición de la diferenciación de células madre o progenitoras hasta células epiteliales de la luz gastrointestinal. En ciertas realizaciones, dichos efectos secundarios se eligen de trombocitopenia, leucopenia, flebitis, laringitis, celulitis, dermatitis, e hipoglucemia.

10 En la presente memoria también se proporciona una composición farmacéutica oral de dosis baja para la administración crónica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que no tiene efectos secundarios gastrointestinales sustanciales. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica oral de dosis baja para administración crónica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que no tiene efectos secundarios gastrointestinales sustanciales, produce un nivel plasmático terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 24 horas en el sujeto con una administración una vez al día.

15 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como 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 poliaminas;

0,1-99,9% de un relleno;

0-10% de un disgregante;

20 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 un relleno;

25 0-10% de un disgregante;

0-5% de un lubricante; y,

0-5% de un deslizante.

En realizaciones adicionales,

dicho relleno se elige de un azúcar, un almidón, una celulosa, y un poloxámero;

30 dicho disgregante se elige de povidona y crospovidona;

dicho lubricante es estearato magnésico; y

dicho deslizante es dióxido de silicio.

En realizaciones adicionales,

dicho relleno se elige de lactosa y celulosa microcristalina;

35 dicho disgregante se elige de povidona y crospovidona;

dicho lubricante es estearato magnésico; y

dicho deslizante es dióxido de silicio.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

40 10-300 mg de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, que constituye un 2-50% del contenido del comprimido o del contenido del relleno de la cápsula;

0-10% de un disgregante;

0-5% de un lubricante;

0-5% de un deslizante; y

30-98% de un relleno.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende:

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

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

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica comprende

- 10 0,1-10% de un aglutinante;
0-5% de un tensioactivo;
0-10% de un disgregante intergranular; y
0-10% de un disgregante extragranular;

En realizaciones adicionales, la composición farmacéutica puede comprender además

- 15 0-10% de un aglutinante;
0-5% de un tensioactivo;
0-10% de un disgregante intergranular; y
0-10% de un disgregante extragranular;

En realizaciones adicionales,

- 20 dicho aglutinante se elige de copolividona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y povidona;
dicho tensioactivo se elige de monooleato de sorbitán polioxietileno (20), un poloxámero, y lauril sulfato sódico;
dicho disgregante intergranular se elige de croscarmelosa sódica, gluconato sódico de almidón, y crospovidona; y
25 dicho disgregante extragranular se elige de croscarmelosa sódica, gluconato sódico de almidón, y crospovidona.

En la presente memoria también se proporciona un método de tratamiento o retraso del inicio o el desarrollo de una afección en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una composición farmacéutica oral que comprende MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica oral se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica oral tiene una biodisponibilidad oral de al menos un 30%. En ciertas realizaciones, dicha composición farmacéutica oral no tiene sustancialmente efectos secundarios limitantes de la dosis. En ciertas realizaciones, el nivel plasmático de MGBG es al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante 4 o más horas. En realizaciones adicionales, dicha composición farmacéutica oral produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG durante al menos un periodo de 12 horas cuando se administra de manera oral a un sujeto. En ciertas realizaciones, dicha afección se elige de un trastorno proliferativo, una enfermedad inflamatoria, y una enfermedad autoinmunitaria, y neuropatía. En ciertas realizaciones, dicha afección se elige de artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, neuropatía por HIV, y demencia asociada al HIV.

- 40 En ciertas realizaciones, dicho trastorno proliferativo se elige de un cáncer, psoriasis, artritis psoriásica y dermatitis atópica. En ciertas realizaciones, la neuropatía se elige de neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía compresiva (síndrome del túnel carpiano), neuralgia posherpética (PHN), neuropatía inducida por quimioterapia, y neuropatía por HIV.

- 45 En ciertas realizaciones, la afección se elige de un trastorno proliferativo, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, neuropatía por HIV, y demencia asociada al HIV. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo se podría elegir, por ejemplo, de un cáncer, psoriasis, artritis psoriásica, y dermatitis atópica. En ciertas realizaciones, el tratamiento da como resultado niveles o actividad disminuida de osteopontina. En ciertas realizaciones, el método

comprende además analizar el nivel de osteopontina, y basándose en el nivel de osteopontina, administrar una cantidad terapéuticamente eficaz adicional de una composición farmacéutica oral que comprende MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 También se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz del análogo de poliamina o del inhibidor de la biosíntesis de poliaminas para el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto. También se proporciona una composición farmacéutica oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, que produce un nivel plasmático sistémico terapéuticamente eficaz de MGBG para el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto.

10 En la presente memoria también se proporciona un método de tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, o una sal o derivado protegido del mismo. En la presente memoria también se proporciona un método de tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de MGBG. En ciertas realizaciones, la MGBG se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Además se proporciona un método de tratamiento del dolor en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En ciertas realizaciones, el dolor se elige de dolor inflamatorio, dolor debido a lesión nerviosa, dolor crónico, dolor de un cáncer resistente al tratamiento, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor quirúrgico o posquirúrgico, dolor dental, dolor resultante de una lesión dérmica, lumbalgia, cefaleas, migraña, alodinia táctil, e hiperalgesia. En ciertas realizaciones, el dolor es crónico. En otras realizaciones, el dolor es agudo. En ciertas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.

20 En ciertas realizaciones, la administración de MGBG o su composición farmacéutica es oral. En otras realizaciones, la administración es intravenosa.

25 En ciertas realizaciones, la administración es una combinación de oral e intravenosa. En ciertas realizaciones, la primera administración es oral y la segunda IV; en otras, la primera es IV y la segunda oral; en cualquier caso, se puede continuar con administración oral o IV adicional. En ciertas realizaciones, el dolor es dolor quirúrgico o posquirúrgico. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la administración prequirúrgica es oral y la administración perquirúrgica es IV; en otras, la administración prequirúrgica es IV, la administración perquirúrgica también es IV, y la administración posquirúrgica es oral. En cualquier caso, se puede continuar con administración oral o IV adicional. En ciertas realizaciones, la administración pre-, peri-, y posquirúrgica es IV.

30 En la presente memoria también se proporciona un método de tratamiento de la neuropatía por HIV en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica oral que comprende MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el nivel plasmático de MGBG es al menos un 75% de la concentración plasmática máxima durante 4 o más horas.

35 En la presente memoria también se proporciona un método de tratamiento de una afección en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración de:

40 una composición farmacéutica oral que comprende MGBG y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

otro agente terapéutico.

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

50 Además, en la presente memoria se proporcionan métodos: de regulación de la actividad o los niveles de osteopontina en un sujeto, así como para tratar o prevenir afecciones asociadas a un nivel o actividad incrementada de osteopontina en un sujeto; de disminución de los niveles o la actividad de osteopontina en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa ("AMD-I"), o que inhibe la biosíntesis de poliaminas; de disminuir el nivel o la actividad de osteopontina en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de MGBG, una sal de MGBG, o un derivado protegido de MGBG; de tratar o prevenir una afección asociada a un nivel o actividad incrementada de osteopontina, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa, o que inhibe la biosíntesis de poliaminas en

el sujeto.

5 En la presente memoria se proporciona además un método de tratamiento de una afección. El método comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de MGBG, una sal de MGBG, un derivado protegido de MGBG, o un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas o una sal, un derivado
10 autismo, dermatomiositis, debilidad, obesidad, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndrome post-radiación, artritis psoriásica, sarcoidosis, esclerodermia con o sin fibrosis pulmonar, una afección autoinmunitaria relacionada con el riñón, nefropatía diabética, una complicación vascular diabética, y una afección autoinmunitaria relacionada con la linfoproliferación.

15 En la presente memoria se proporciona además un método de disminución de la secreción de osteopontina en los monocitos o macrófagos, que comprende poner en contacto un monocito o macrófago con una cantidad eficaz de un agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa o que inhibe la biosíntesis de poliaminas en el monocito o el macrófago. En la presente memoria se proporciona además un método de disminución de la secreción de osteopontina en los monocitos o los macrófagos, que comprende poner en contacto un monocito o macrófago con una cantidad eficaz de MGBG o una sal o derivado protegido de la misma.

20 En la presente memoria se proporciona además un método de disminución de la diferenciación de macrófagos a partir de monocitos, que comprende poner en contacto un monocito con una cantidad eficaz de un agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa o que inhibe la biosíntesis de poliaminas en el monocito. En ciertas realizaciones, el agente es MGBG, o una sal o derivado protegido de la misma.

25 En la presente memoria se describe un método de tratamiento o prevención de una afección asociada a un nivel o actividad incrementada de osteopontina. El método comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un agente que regula la actividad de osteopontina. La afección puede ser cualquier afección conocida en la actualidad, o descubierta más adelante, que está asociada a un nivel o actividad incrementada de osteopontina. Los ejemplos de afecciones asociadas a una actividad incrementada de osteopontina incluyen, pero sin limitación, las afecciones autoinmunitarias, las afecciones inflamatorias, el crecimiento neoplásico y las metástasis tumorales. En una realización, la afección asociada a un nivel o actividad incrementada de osteopontina es la infiltración de células inmunitarias en un área afectada, o el nivel incrementado de macrófagos CD14/CD16 en un sujeto.

35 En otra realización, las afecciones asociadas a una actividad incrementada de osteopontina incluyen, pero sin limitación, esclerosis múltiple (EM), aterosclerosis y afecciones coronarias relacionadas, artritis reumatoide, lupus, nefritis, cerebritis, enfermedad de Crohn, osteoporosis, trastorno inflamatorio intestinal, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón, cáncer de colon, carcinomas gástricos, carcinomas esofágicos, carcinomas de células escamosas de cabeza o cuello, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, cánceres renales, carcinomas de células renales, cáncer endometrial, cáncer de intestino delgado, cáncer duodenal, colangiocarcinoma, astrocitoma, linfoma asociado al SIDA, linfoma folicular, linfoma de células T, linfoma de células
40 B, retinopatía proliferativa, vitreoretinopatía, retinopatía diabética, degeneración macular, demencia no asociada al HIV, demencia asociada al HIV y SIDA, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefropatía proliferativa de membrana, psoriasis, enfermedad asociada a herpesvirus, enfermedad de Castleman, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Alzheimer, diabetes tipo 2, fibrosis cardiaca e hipertensión asociada a angiotensina tipo II, reacciones inmunitarias de hipersensibilidad mediada por IgE producida por mastocitos, afecciones autoinmunitarias prelinfomáticas o relacionadas con la linfoproliferación, linfadenopatía angioinmunoblástica (LAIB), glomerulonefritis y otras enfermedades glomerulares, nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), hepatitis que incluye HBV y HCV, neuropatía sensorial periférica asociada a infección por HIV o diabetes mellitus, asma, autismo, dermatomiositis, debilidad, obesidad, enfermedad de Parkinson, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndrome post-radiación, artritis psoriásica, sarcoidosis, esclerodermia con o sin fibrosis pulmonar, afecciones autoinmunitarias relacionadas con el riñón, nefropatía diabética y otras complicaciones vasculares diabéticas.

Según otro aspecto, en la presente memoria se describe un método de disminución de la secreción de osteopontina en los monocitos o macrófagos. El método comprende poner en contacto un monocito o macrófago con una cantidad eficaz de un agente que regula la actividad de osteopontina.

55 Según otro aspecto, en la presente memoria se describe un método de disminución de la diferenciación de macrófagos a partir de monocitos. El método comprende poner en contacto un monocito con una cantidad eficaz de un agente que regula la actividad de osteopontina. En ciertas realizaciones, el agente que regula la actividad de osteopontina es MGBG, o una sal o derivado protegido de la misma.

En la presente memoria también se proporciona un método de reducción de la carga viral de un sujeto infectado que

comprende administrar a un sujeto infectado por un virus de inmunodeficiencia una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, por lo cual se reduce la carga viral en el sujeto infectado por el virus de inmunodeficiencia. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas es MGBG, o una sal o derivado protegido de la misma.

- 5 En la presente memoria también se proporciona un método para el tratamiento de una infección viral de inmunodeficiencia que comprende administrar a un sujeto infectado por un virus de inmunodeficiencia una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas y al menos un agente antiviral. En la presente memoria también se proporciona un método para la prevención del inicio del SIDA o afecciones secundarias a la infección por HIV que comprende administrar a un sujeto infectado con un virus de
- 10 inmunodeficiencia humana una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de poliamina. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la biosíntesis de poliaminas es MGBG, o una sal o derivado protegido de la misma.

- 15 En la presente memoria también se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un análogo de poliamina o un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, un agente antiviral, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede proporcionar opcionalmente en forma de un kit. En ciertas realizaciones, esta formulación farmacéutica está en una cantidad de una única dosis adecuada para que la tome un sujeto que necesita tal tratamiento. En ciertas realizaciones, dicho tratamiento es para una infección viral.

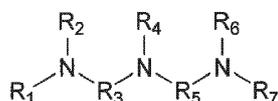
- 20 El agente útil en los métodos descritos en la presente memoria puede ser cualquier agente que disminuya la actividad de osteopontina. En una realización, el agente es capaz de inhibir la S-adenosil metionina descarboxilasa ("AMD-I") o cualquier ruta que contenga AMD I, p.ej., cualquier entidad antes o después de una ruta que contenga AMD-I, especialmente cualquier ruta que contenga AMD-I y que esté asociada a la producción de adenosina. En otra realización, el agente es capaz de inhibir la biosíntesis de poliaminas o cualquier ruta implicada en la biosíntesis de poliaminas. En general, se entiende que una ruta que contiene AMD-I o adenosina se refiere a una ruta en la que está implicada AMD-I o adenosina, que la incluye, por ejemplo, como un sustrato, catalizador, producto o subproducto.

- 25 El agente puede ser cualquier tipo de agente conocido o descubierto más adelante que puede inhibir la actividad de la enzima S-adenosil metionina descarboxilasa, que puede inhibir la biosíntesis de poliaminas, por ejemplo, en una célula. En una realización, el agente es un agente químico, que incluye, pero sin limitación, moléculas orgánicas y las sales, derivados protegidos y estereoisómeros de las mismas, moléculas inorgánicas o diversas entidades iónicas o elementales.

- 30 Los compuestos para el uso en los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria incluyen los análogos de poliaminas y los inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, así como las sales, profármacos, solvatos, formas anhidras, derivados protegidos, isómeros estructurales, estereoisómeros, conjugados de aminoácidos, y conjugados de porfirina de los mismos. Cualquier análogo de poliamina es adecuado para el uso en los métodos descritos en la presente memoria.

- 35 Los análogos de poliaminas Ejemplares usados en los métodos descritos en la presente memoria incluyen los compuestos de las fórmulas estructurales 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 y los estereoisómeros correspondientes, las sales, y los derivados protegidos de los mismos.

La Fórmula 1 tiene la estructura

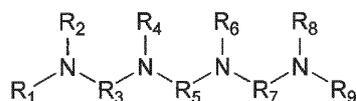


- 40 en la que

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

R₃ y R₅ son grupos alquilo.

La Fórmula 2 tiene la estructura

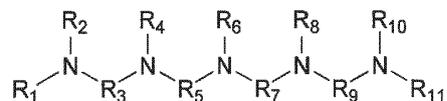


- 45 en la que

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

R₃, R₅ y R₇ son grupos alquilo.

La Fórmula 3 tiene la estructura

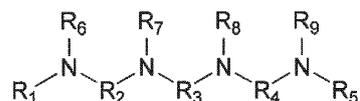


en la que

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

- 5 R₃, R₅, R₇ y R₉ son grupos alquilo.

La Fórmula 4 tiene la estructura



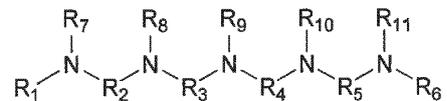
en la que

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

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

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

La Fórmula 5 tiene la estructura



- 15 en la que

R₁ y R₆ se eligen independientemente de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo;

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

R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ se eligen independientemente de hidrógeno, metilo, y etilo.

- 20 En otra realización, los análogos de poliaminas son compuestos de estructuras 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.

En otra realización, los análogos de poliaminas son compuestos de estructuras 2 y 3, en las que

- 25 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

R₂ y R₁₁ son átomos de hidrógeno.

- 30 En otra realización, los análogos de poliaminas son compuestos de estructuras 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;

R₂ y R₁₁ son átomos de hidrógeno; y

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

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

En otras realizaciones, R₁ y R₅ son etilo.

En realizaciones adicionales,

R₆, R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno; y

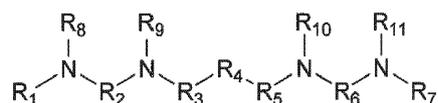
R₁ y R₅ son etilo.

10 En realizaciones adicionales,

R₂ y R₄ se eligen independientemente de alquilo C₁-C₆; y

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

15 Los análogos de poliaminas adicionales útiles en la presente memoria incluyen los compuestos de fórmula 6, y los estereoisómeros correspondientes, las sales, y los derivados protegidos de los mismos:



en la que

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

R₃ y R₅ se eligen independientemente de un enlace simple, alquilo C₁-C₆, y alqueno C₁-C₆;

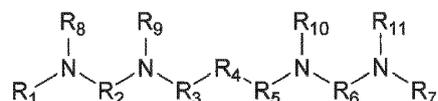
20 R₂ y R₆ se eligen independientemente de alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, y arilo C₃-C₆;

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

R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

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

Los análogos de poliaminas adicionales útiles en la presente memoria incluyen los compuestos de fórmula 7, y los estereoisómeros correspondientes, las sales, y los derivados protegidos de los mismos:



en la que

30 R₄ se elige de n-alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ ramificado;

R₃ y R₅ se eligen independientemente de un enlace simple o alquilo C₁-C₆;

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

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

35 R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula 7

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

ES 2 715 173 T3

R₄ se elige de n-alquilo C₁-C₆ saturado y alquilo C₁-C₆ ramificado saturado; y

R₃ y R₅ se eligen independientemente de un enlace simple y n-alquilo C₁-C₆ saturado.

Según otra realización descrita en la presente memoria, el agente es un resto químico que inhibe la actividad de la S-adenosil metionina descarboxilasa, inhibe la biosíntesis de poliaminas, y/o incrementa la actividad de adenosina.

- 5 Los ejemplos de tales restos incluyen, pero sin limitación, los enumerados en la Tabla 1. Independientemente de la forma del resto enumerado en la Tabla 1, se entiende que incluye, según sea aplicable, una sal, derivado protegido, y estereoisómero del mismo.

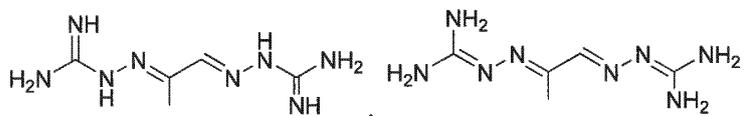
Tabla 1.

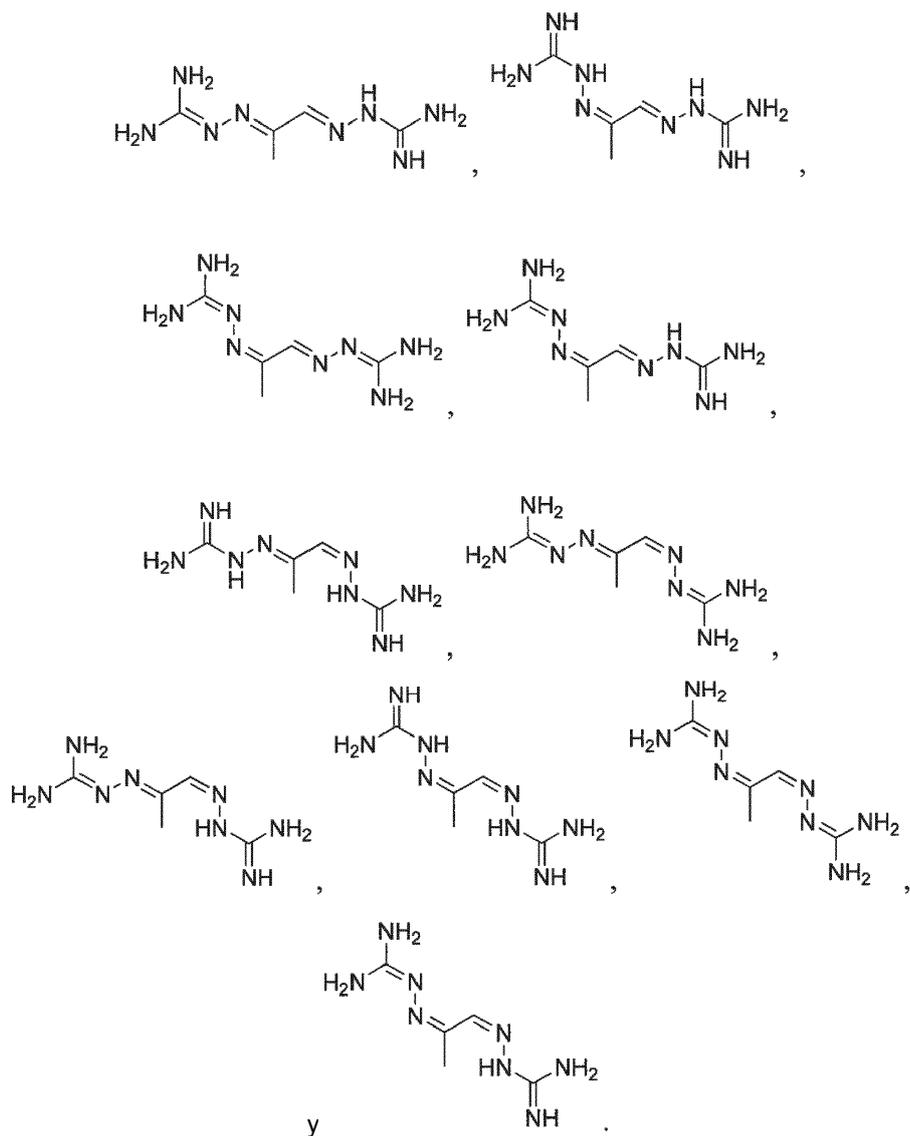
Compuesto	Nombre Oficial (No IUPAC)	ID en Pub Chem
SAM descarboxilada	s-adenosil-3-metiltiopropilamina	5351154
Mitoguazona o "MGBG"	Metilglioxal bis(guanilhidrazona)	9561662
EGBG	Etilglioxal bis(guanilhidrazona)	2354
Berenil	Diminazeno o aceturato de diminazeno	4735
Pentamidina	4-[5-(4-carbamimidofenoxi)pentoxi]bencenocarboximidamida 5'-(Dimetilsulfino)-5'-desoxiadenosina S-adenosil-4-metiltiobutirato S-adenosil-S-metil-L-cisteína	
AMA	S-(5'-Desoxi-5'-adenosil) metiltioetilhidroxilamina	
EMGBG	Etilmetilglioxal bis(guanilhidrazona)	
DEGBG	Dietilglioxal bis(guanilhidrazona)	9574151
CGP-33'829	6-((2-carbamimidohidrazono)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-73 811	5'-[[Z]-4-amino-2-butenil] metilamino]-5'-desoxiadenosina	6436013
MAOEA	5'-desoxi-5'-[N-metil-N-[2-(aminooxi)etil] amino] adenosina	3081018
MHZPA	5'-desoxi-5'-[N-metil-N-(3-hidrazinopropil)amino]adenosina	122092
MHZEA	5'-desoxi-5'-[(2-hidrazinoetil)-metilamino] adenosina	
AdoMac	S-(5'-desoxi-5'-adenosil)-1-amonio-4-(metilsulfonio)-2-ciclopenteno	3083364
AdoMao	S-(5'-desoxi-5'-adenosil)-1-aminoxi-4-(metilsulfonio)-2-ciclopenteno	

Compuesto	Nombre Oficial (No IUPAC)	ID en Pub Chem
APA	1-Aminooxi-3-aminopropano	65020
AOE-PU	N-[2-aminooxietil]-1,4-diaminobutano	
AP-APA	1-aminooxi-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	
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-propilamino metil)-cis-ciclopropilmetil)-propano 1,3-diamina	
SL11038	tetrahidrocloruro de N-etil-N'-(2-(3'-etilamino-propilamino metil)-trans-ciclobutilmetil)-propano 1,3-diamina	
SL11044	tetrahidrocloruro de N-etil-N'-(2-(3'-etilamino-propilamino metil)-transciclopropilmetil)-propano 1,3-diamina	
SL11047 o SL47	tetrahidrocloruro de N,N'-bis(3-etilaminopropil)-cis-but-2-en-1,4-diamina	
SL11093 o SL93	N,N'-(ciclopropan-1,2-diilbis(metilen))bis(N4-etilbutan-1,4-diamina)	

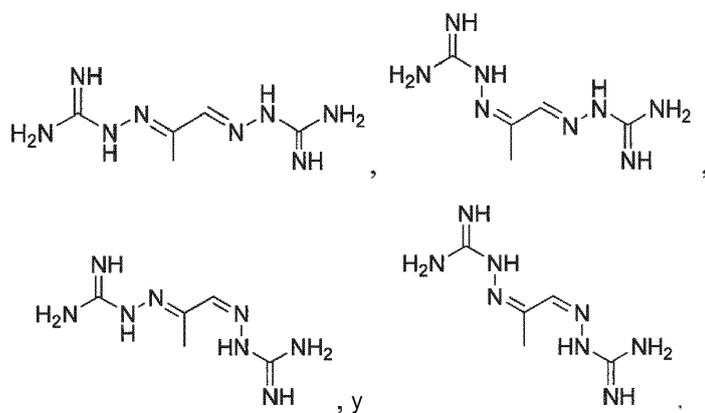
5 En otra realización, el agente es un compuesto elegido de MGBG, MDL73811, CGP48664, Berenil, Pentamidina, SL47, y SL93, o una combinación de dos o más de los mismos. En otra realización, el agente es MGBG, SL47 o SL93. En otra realización, se usan dos o más agentes en los métodos descritos en la presente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

10 MGBG es 1,1'[metiletanodiliden]dinitrilodiguanidina, y también se conoce como metilgloxal bis(guanilhidrazona), metil-GAG, Me-G, y mitoguazona. Tal como se usa en la presente memoria, MGBG incluye la base libre y las sales de la misma. Se usa habitualmente, pero no necesariamente, en forma de un dihidrocloruro. MGBG puede estar presente en forma de cualquiera de los isómeros siguientes, o un tautómero y/o un isómero syn/anti de los mismos, una mezcla de uno o más de los mismos:

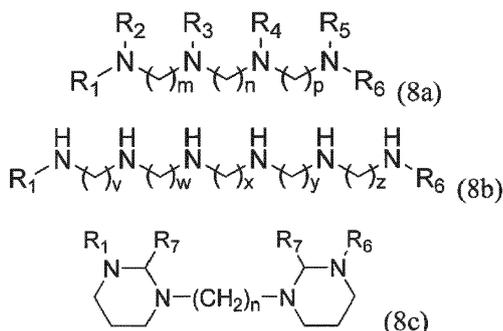




- 5 En ciertas realizaciones, MGBG puede estar presente en uno de los isómeros siguientes, o un tautómero y/o un isómero *syn/anti* de los mismos, una mezcla de uno o más de los mismos:



En ciertas realizaciones, los compuestos tienen una estructura elegida de las Fórmulas 8a-8c:



5 R₁-R₆ se eligen de hidrógeno, alquilo y aralquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, con tal de que, en la fórmula (8a), R₁, y R₆ no sean hidrógeno;

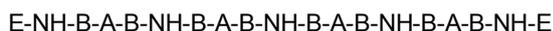
R₇ se elige de hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono;

m, n, son cada uno independientemente un número entero de 3 a 6, ambos incluidos; y

v, w, x, y, y z son cada uno independientemente un número entero de 3 a 10, ambos incluidos.

Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO98/10766, por ejemplo en las págs. 3-4.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos tienen una estructura de Fórmula 9a:



en la que

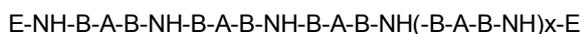
A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆;

15 B se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace simple, alquilo C₁-C₆, y alquenilo C₂-C₆; y

E se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆;

20 con la condición de que al menos un resto A se seleccione del grupo que consiste en alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆, o al menos un resto B se seleccione del grupo que consiste en alquenilo C₂-C₆; y todas las sales, hidratos, solvatos, y estereoisómeros de los mismos.

En otra realización, el análogo de poliamina limitado conformacionalmente se selecciona del grupo de compuestos de fórmula 9b:



en la que:

25 A se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆;

B se selecciona independientemente del grupo que consiste en: un enlace simple, alquilo C₁-C₆, y alquenilo C₂-C₆; y

E se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆;

30 x es un número entero de 2 a 16;

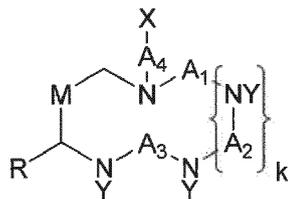
con la condición de que al menos un resto A se seleccione del grupo que consiste en alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo C₃-C₆, y cicloalquenilo C₃-C₆, o al menos un resto B se seleccione del grupo que consiste en alquenilo C₂-C₆;

y todas las sales, hidratos, solvatos, y estereoisómeros de los mismos.

35 En otra realización, x es 4, 6, 8, o 10.

En otra realización, x es 4. En otra realización, x es 6.

macrocíclicas de fórmula 9f:



en la que

A_1 , cada A_2 (si está presente), y A_3 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_8 ;

5 A_4 se selecciona de alquilo C_1-C_8 o nada;

X se selecciona de -hidrógeno, -Z, -CN, -NH₂, -C(=O)-alquilo- C_1-C_8 , o -NHZ, con la condición de que cuando A_4 es nulo, X es hidrógeno, -C(=O)-alquilo- C_1-C_8 , o -Z;

Z se selecciona del grupo que consiste en un grupo protector de amino, un grupo bloqueador de amino, un aminoácido, y un péptido;

10 cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

M se selecciona de alquilo C_1-C_4 ;

k es 0, 1, 2, o 3; y

R se selecciona de alquilo C_1-C_{32} ;

y todas las sales, hidratos, solvatos, y estereoisómeros de los mismos.

15 En ciertas realizaciones, A_4 es nulo.

En otras realizaciones, X es -Z, y -Z es hidrógeno.

En otras realizaciones, X es -Z, y -Z es 4-morfolinocarbonilo.

En otras realizaciones, X es -Z y -Z es acetilo.

En otras realizaciones, X es -Z y -Z es t-Boc o Fmoc.

20 En otras realizaciones, Y es -CH₃.

En otras realizaciones, M es -CH₂-.

En realizaciones adicionales, k es 1.

En realizaciones adicionales, A_1 y A_3 son -CH₂CH₂CH₂-.

En realizaciones adicionales, -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

25 En realizaciones adicionales, R es C₁₃H₂₇.

En realizaciones adicionales, se combina una o más de las limitaciones específicas de A_4 , X, Z, Y, M, k, A_1 , A_3 , y R.

En realizaciones adicionales de los compuestos análogos de poliaminas macrocíclicas,

A_4 es alquilo C_1-C_8 ;

X es -NHZ; y

30 Z se selecciona de uno de los 20 aminoácidos codificados genéticamente (alanina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano, tirosina), un péptido de fórmula acetil-SKLQL-, un péptido de fórmula acetil-SKLQ-I3-alanina-, o un péptido de fórmula acetil-SKLQ-.

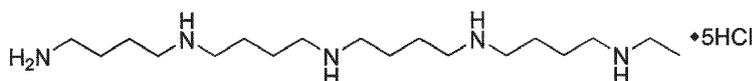
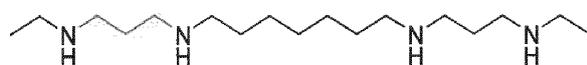
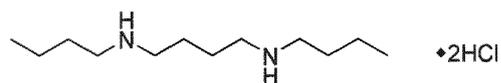
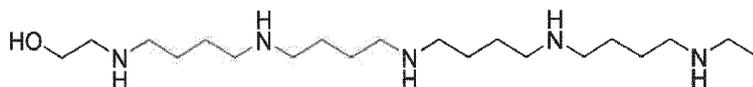
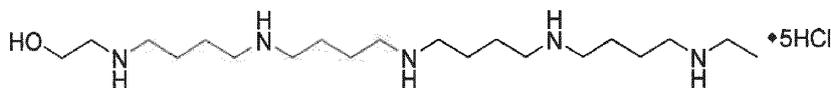
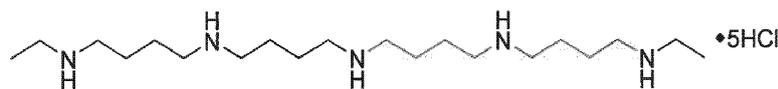
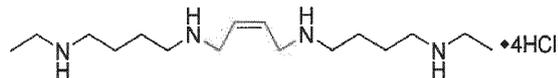
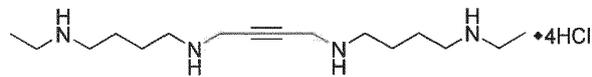
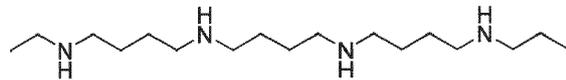
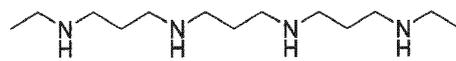
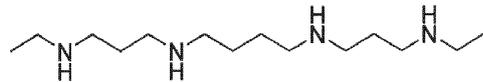
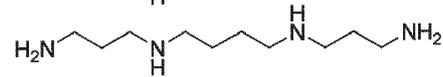
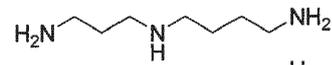
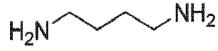
35 En estos casos, cuando Z es un aminoácido o péptido, el agente terapéutico a usar es un conjugado poliamina-aminoácido o un conjugado poliamina-péptido.

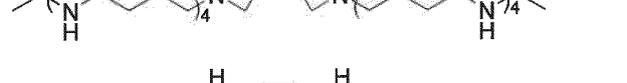
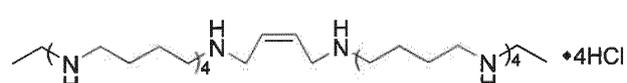
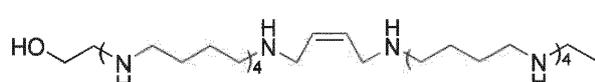
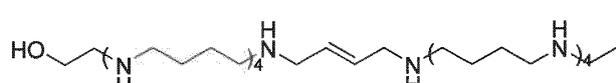
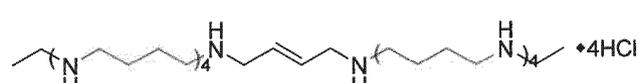
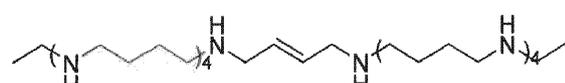
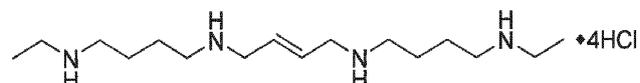
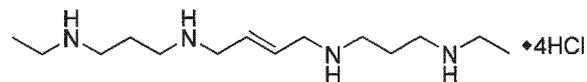
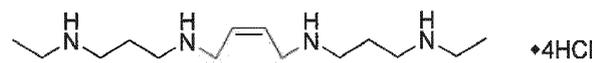
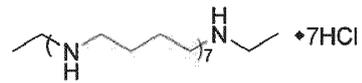
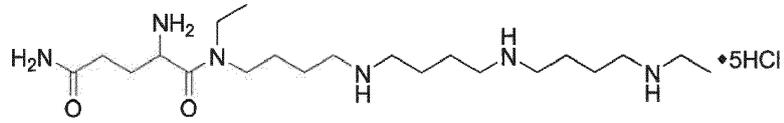
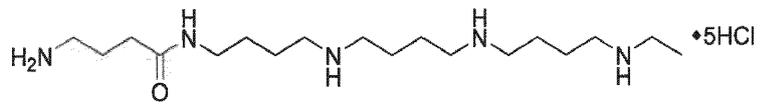
En una realización, la única limitación conformacional del análogo de poliamina se debe a un enlace doble carbono-

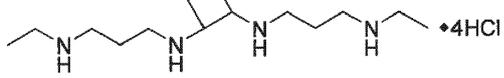
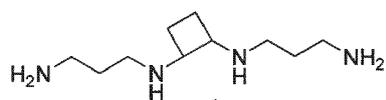
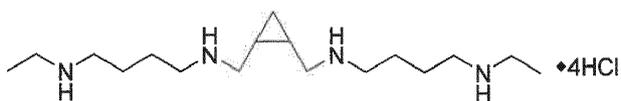
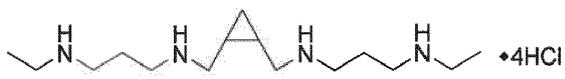
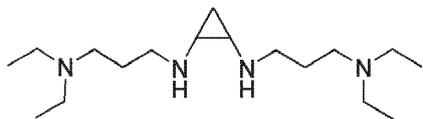
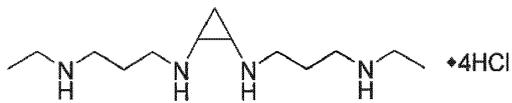
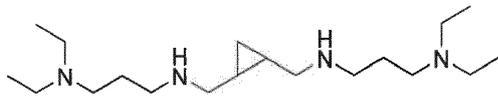
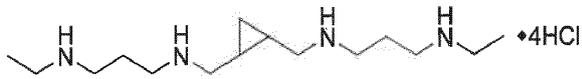
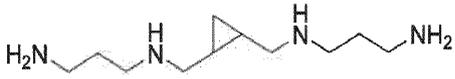
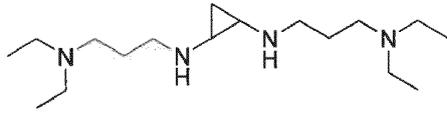
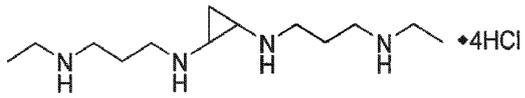
carbono (un grupo etenilo, C=C) de la molécula.

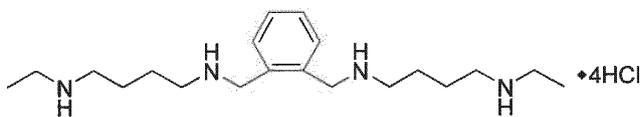
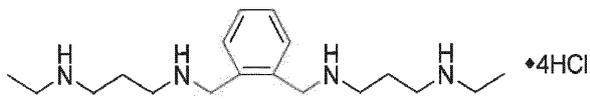
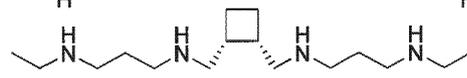
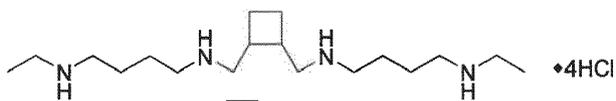
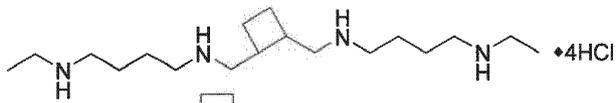
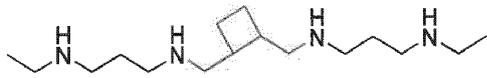
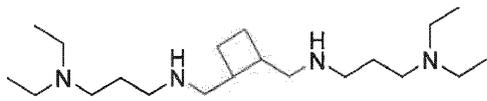
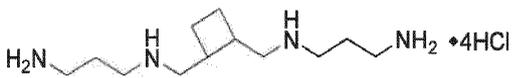
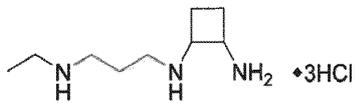
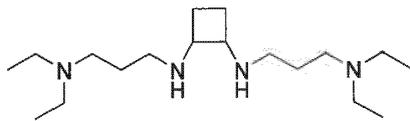
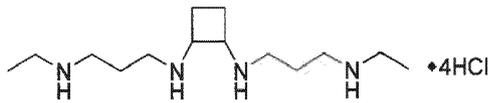
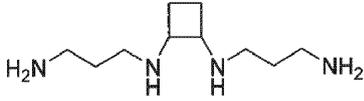
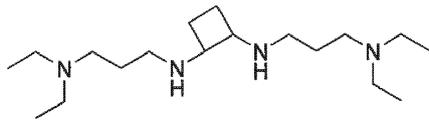
En otra realización, la única limitación conformacional del análogo de poliamina se debe a un grupo cicloalquilo, tal como un grupo ciclopropilo, de la molécula.

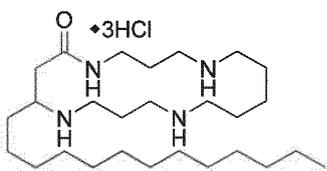
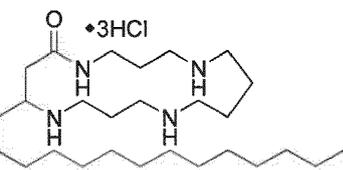
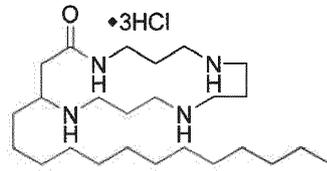
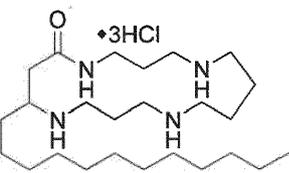
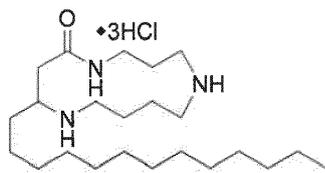
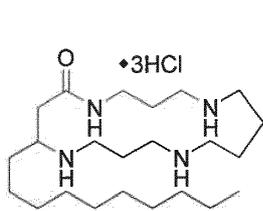
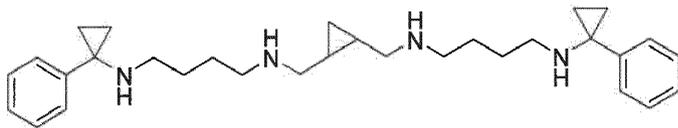
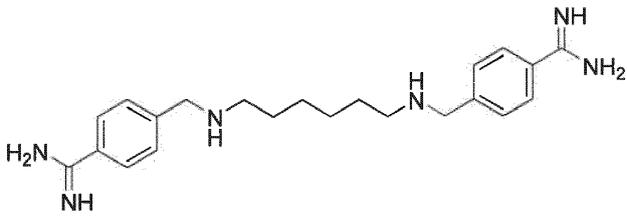
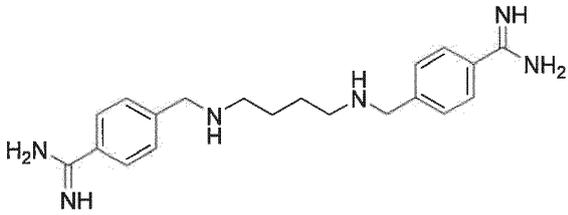
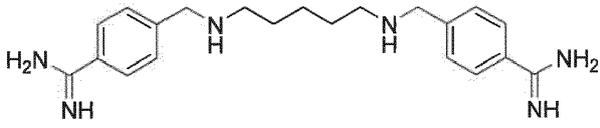
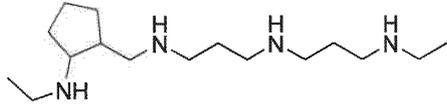
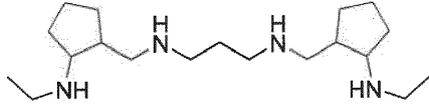
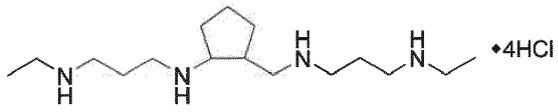
Los compuestos incluyen, pero sin limitación:

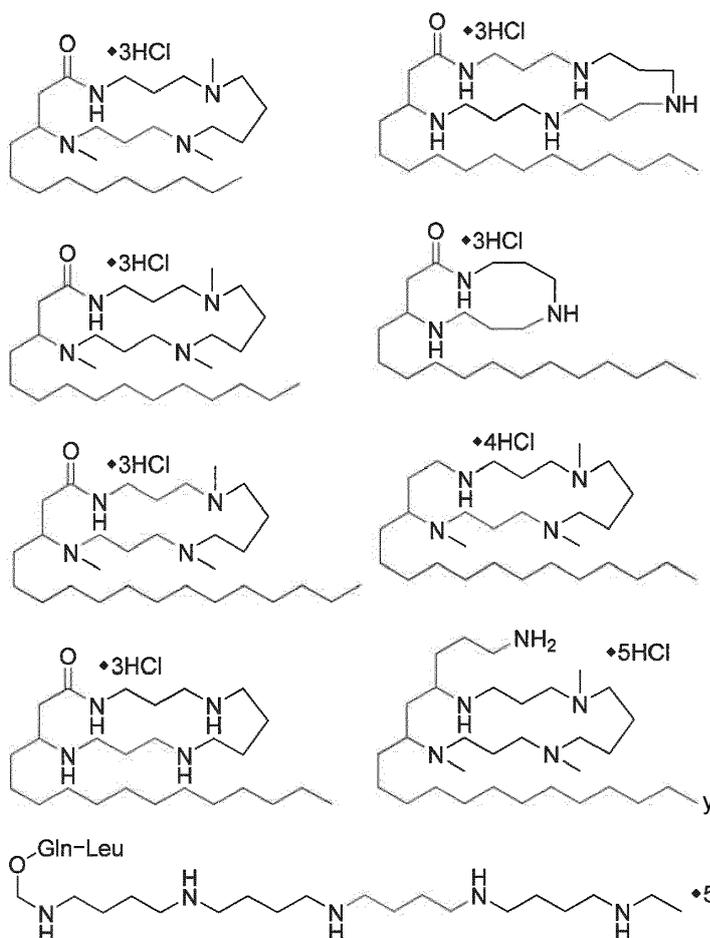












Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO2007/040535.

Los análogos y derivados adicionales incluyen los abarcados por la siguiente fórmula 10a:

R-X-poliamina

en la que

10 R se selecciona de H o del grupo de un resto alifático, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, o alcoxi C1-50 saturado o insaturado, lineal o ramificado; un resto alicíclico C1-8; un resto alifático sustituido con un resto arilo monocíclico o multicíclico; un resto aromático monocíclico o multicíclico sustituido con un resto alifático; un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico; un resto alifático 25 heterocíclico monocíclico o multicíclico; un alquilo C1-10; un aril sulfonilo; o ciano;

15 X puede ser -CO-, -SO₂, o -CH₂-, y

"Poliamina" puede ser cualquiera que se da de manera natural, tal como putrescina, espermina o espermidina, o una poliamina producida de manera sintética.

20 Preferiblemente, R es al menos alrededor de C5, al menos alrededor de C10, al menos alrededor de C11, al menos alrededor de C12, al menos alrededor de C13, al menos alrededor de C14, al menos alrededor de C15, al menos alrededor de C16, al menos alrededor de C17, al menos alrededor de C18, al menos alrededor de C19, al menos alrededor de C20, o al menos alrededor de C22.

25 La unión entre X y la poliamina puede ser directa, en la que no hay átomos entre X y el nitrógeno del grupo amina de la poliamina, o indirecta, en la que puede haber uno o más átomos entre X y el nitrógeno del grupo amina de la poliamina. La unión entre X y la poliamina se puede dar por medio de cualquier grupo amino dentro de la poliamina, aunque se usa un grupo amino primario en las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria.

En las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria en las que la unión entre X y la poliamina es indirecta, los uno o más átomos intermedios son preferiblemente los de un aminoácido o un derivado del mismo. En las realizaciones especialmente preferidas de este tipo, el uno o más átomos intermedios son los de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, ornitina, o ácido 2,4-diaminobutírico. Los compuestos preferidos de este tipo se pueden

representar como en la fórmula 10b:



en la que

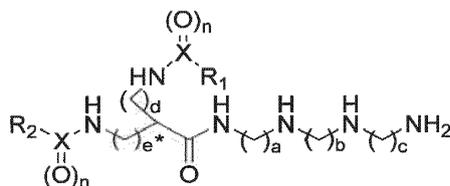
5 R es un resto alifático, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, o alcoxi C10-50 saturado o insaturado, lineal o ramificado; un resto alicíclico C1-8; un resto alifático sustituido o sin sustituir con un resto arilo monocíclico o multicíclico; un resto aromático monocíclico o multicíclico sustituido o sin sustituir con un resto alifático; un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico; un resto alifático heterocíclico monocíclico o multicíclico; un aril sulfonilo;

X es $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$, o $-\text{CH}_2-$; y

L es un enlace covalente o un aminoácido natural, ornitina, ácido 2,4-diaminobutírico, o derivados de los mismos.

10 Los análogos y derivados descritos en la presente memoria pueden estar adicionalmente sustituidos opcionalmente en otra u otras posiciones de la poliamina. Estas incluyen, pero sin limitación, los átomos de nitrógeno y/o de carbono internos. En un aspecto descrito en la presente memoria, los sustituyentes preferidos son estructuras que incrementan la inhibición del transporte de poliaminas, la afinidad de unión o que incrementan de otra manera la irreversibilidad de la unión del compuesto a una molécula de unión de poliaminas, tal como el transportador de poliaminas, una enzima o ADN. Tales sustituyentes adicionales incluyen el grupo aziridina y otras diversas estructuras alifáticas, aromáticas, estructuras mixtas alifáticas-aromáticas, o multicíclicas heterocíclicas. Los restos reactivos que, como aziridina, se unen de manera covalente a un transportador de poliaminas u otra molécula de unión de poliaminas, también están dentro del alcance de esta descripción. Los ejemplos de grupos reactivos que reaccionan con nucleófilos para formar enlaces covalentes incluyen cloro-, bromo- y yodo-acetamidas, fluoruros de sulfonilo, ésteres, mostazas de nitrógeno, etc. Tales restos reactivos se usan para el marcaje de afinidad en un contexto de diagnóstico o investigación, y pueden contribuir a la actividad farmacológica en la inhibición del transporte de poliaminas o de la síntesis de poliaminas. El grupo reactivo puede ser un grupo de fotoafinidad reactivo, tal como un grupo azido o benzofenona. Los agentes químicos para el marcaje de fotoafinidad se conocen bien en la técnica (Flemming, S.A., *Tetrahedron* 1995,51, 12479-12520).

25 Un aspecto preferido descrito en la presente memoria se refiere a un análogo o derivado de poliamina que es un inhibidor del transporte de poliaminas sumamente específico con utilidad farmacéutica como agente quimioterápico antineoplásico. Una clase de análogo o derivado de poliamina descrito en la presente memoria que se une a un sitio de unión de poliamina de una molécula y/o que inhibe el transporte de poliaminas, se describe mediante la siguiente fórmula 10c:



30

en la que

a, b, y c oscilan independientemente de 1 a 10;

d y e oscilan independientemente de 0 a 30;

cada X es independientemente un átomo de carbono (C) o azufre (S), y

35 R_1 y R_2 son como se describe más adelante, o cada $\text{R}_1\text{X}(\text{O})_n-$ y $\text{R}_2\text{X}(\text{O})_n-$ se sustituyen independientemente por H; y

* indica una posición de carbono quiral;

y con las condiciones de que

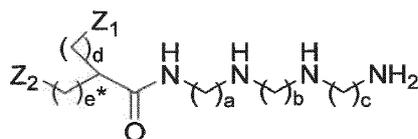
si X es C, n es 1;

si X es S, n es 2; y

40 si X es C, el grupo $\text{X}(\text{O})$ puede ser CH_2 , de forma que n es 0.

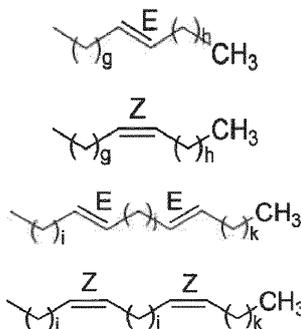
En la fórmula anterior, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H o del grupo de un resto alifático, carboxialquilo, carbalcoxialquilo, o alcoxi C1-50 saturado o insaturado, lineal o ramificado; un resto alicíclico C1-8; un resto alifático sustituido con un resto arilo monocíclico o multicíclico; un resto aromático monocíclico o multicíclico sustituido con un resto alifático; un resto heterocíclico aromático o saturado monocíclico o multicíclico; un resto alifático heterocíclico monocíclico o multicíclico; un alquilo C1-10; un aril sulfonilo; o ciano.

45



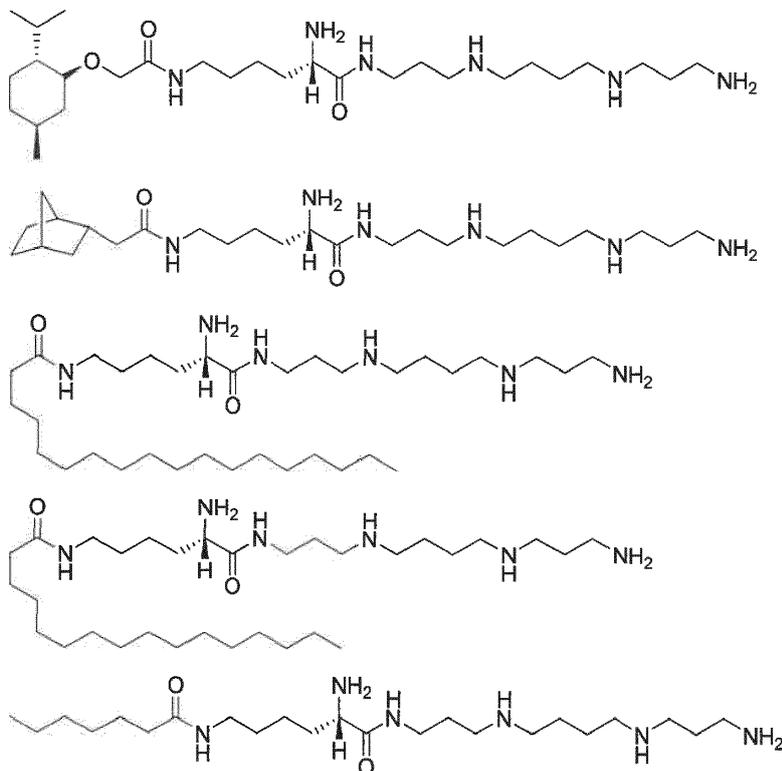
en la que

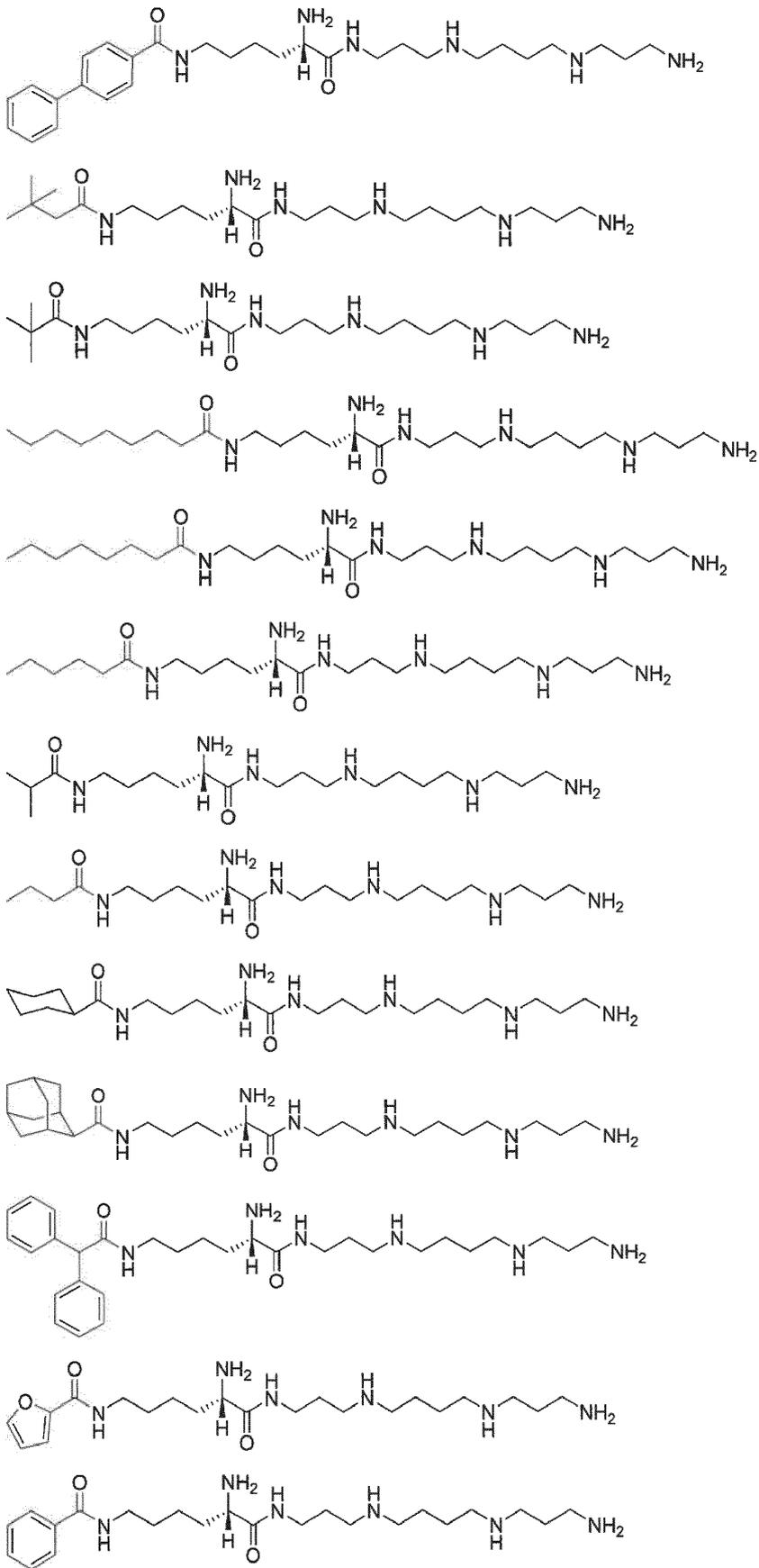
- 5 Z_1 es NR_1R_3 y Z_2 se selecciona de $-R_1$, $-CHR_1R_2$ o $-CR_1R_2R_3$ (en las que R_1 , R_2 , y R_3 son como se definieron anteriormente para la fórmula 8c); o Z_2 es NR_2R_4 y Z_1 se selecciona de $-R_1$, $-CHR_1R_2$ o $-CR_1R_2R_3$ (en las que R_1 , R_2 , y R_3 son como se definieron anteriormente para la fórmula 8d). Los valores para a, b, y c oscilan independientemente de 1 a 10; d y e oscilan independientemente de 0 a 30. Los compuestos abarcados por la fórmula V se pueden preparar acoplado primero derivados de aminoácidos (modificados para contener el grupo Z que no contiene amina) a una poliamina, seguido de una derivatización adecuada del grupo Z que contiene amina. Los procedimientos químicos para tales reacciones se conocen en la técnica y se describen en la presente memoria.
- 10 En las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria, las posiciones R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 de todas las fórmulas expuestas anteriormente se seleccionan independientemente de las siguientes, en las que cada g, h, i, j, y k se seleccionan independientemente de 0 a 15:

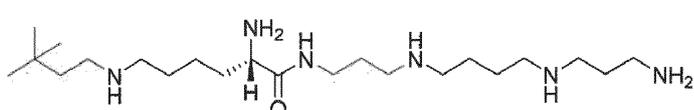
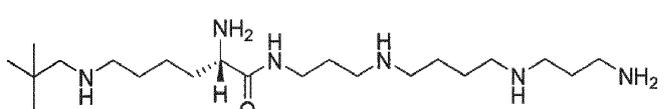
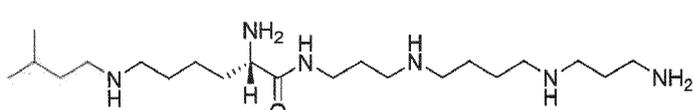
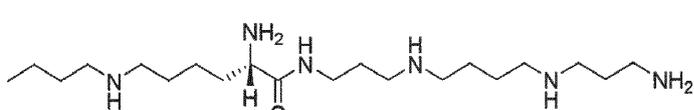
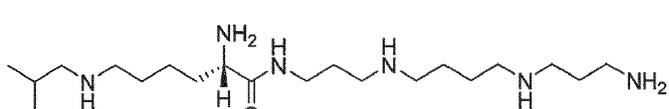
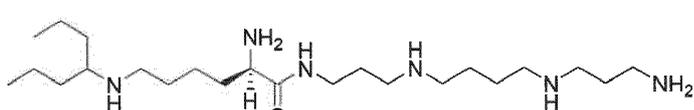
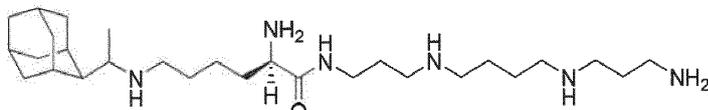
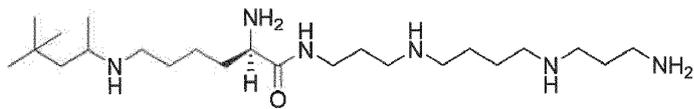
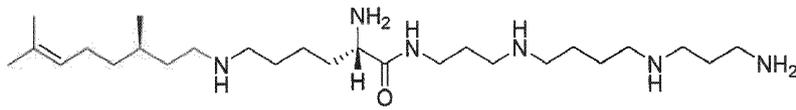
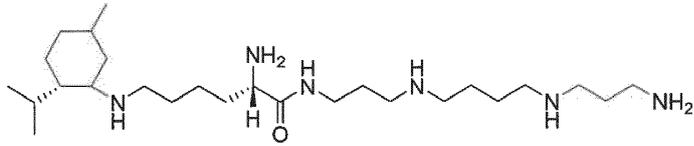
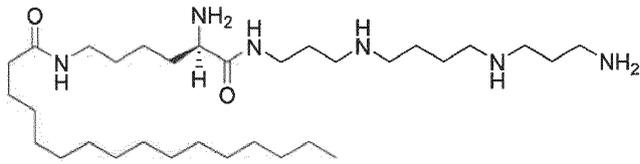
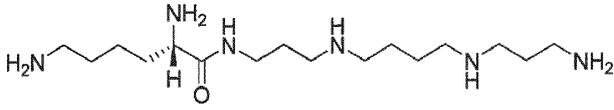
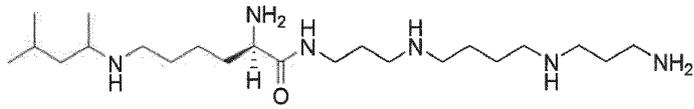


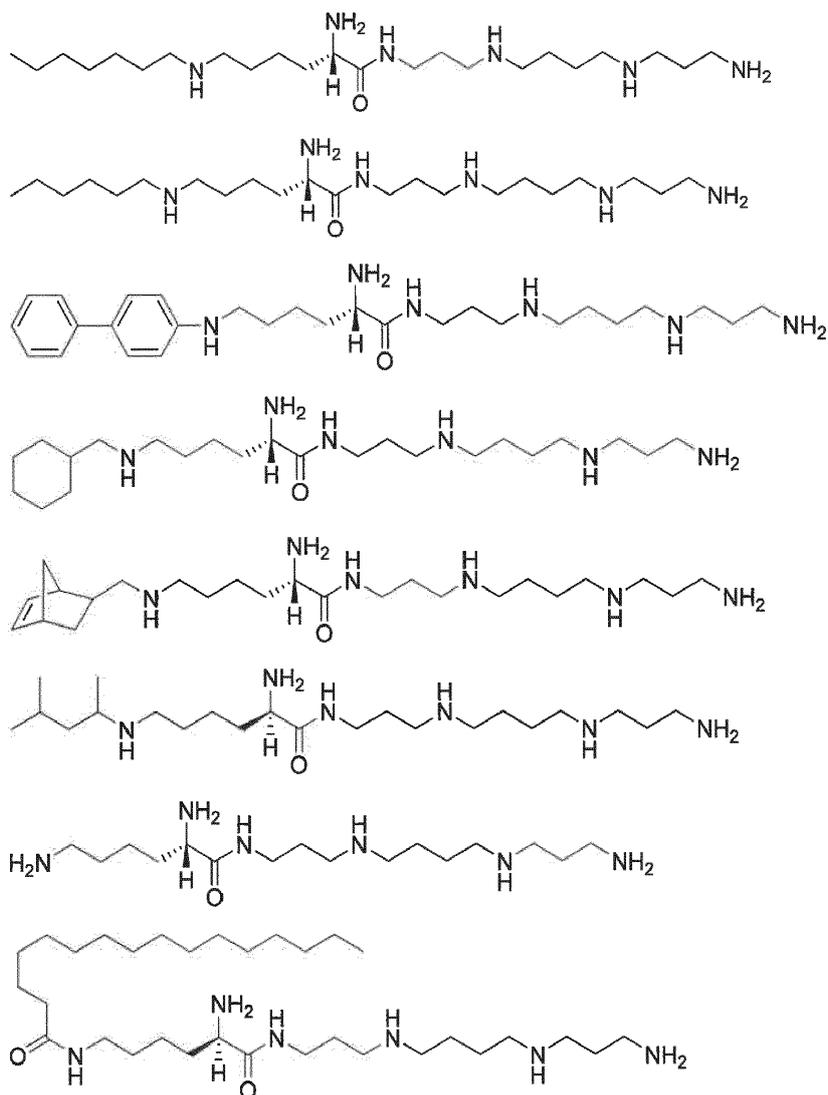
- 15 en las que E se refiere a "entgegen" y Z se refiere a "zusammen".

Los compuestos incluyen, pero sin limitación:









- 5 Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO2002/053519.

Los análogos y derivados adicionales incluyen los derivados sintéticos de las poliaminas originales, en los que un átomo de carbono de dicha poliamina original comprende un grupo amida, y dicho derivado sintético inhibe la absorción celular de una poliamina natural uniéndose de manera específica a un transportador celular para dicha poliamina natural.

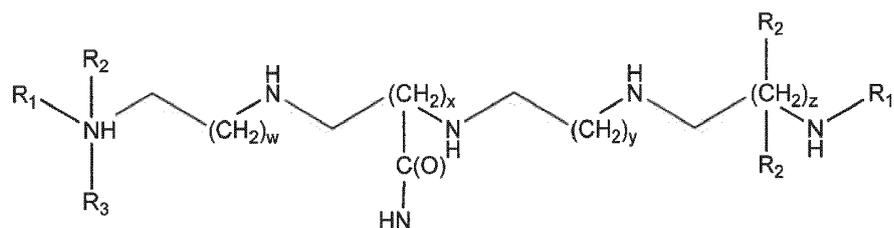
En ciertas realizaciones, el carbono en el que se localiza dicho grupo amido está entre dos átomos de nitrógeno internos de dicha poliamina original.

En ciertas realizaciones, el derivado sintético comprende un dímero de dicha poliamina original, y los monómeros de dicho dímero están unidos entre sí mediante una cadena lateral espaciadora anclada al grupo amido de cada monómero.

En ciertas realizaciones, la poliamina original se selecciona del grupo que consiste en putrescina, espermidina y espermina.

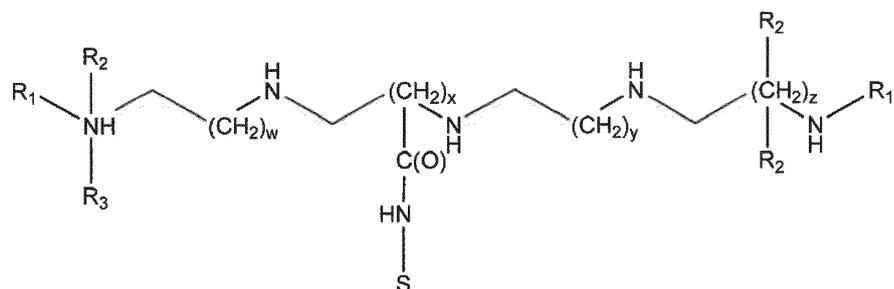
En ciertas realizaciones, la poliamina original es espermina.

En ciertas realizaciones, dicho derivado sintético tiene la siguiente fórmula general 11a:



- 5 en la que R_1 y R_1' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono, R_2 , R_2' , o R_3 y R_3' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, w y z representan independientemente un número entero de 2 o 3, x representa un número entero de 0 a n , n representa un número entero de 3 a 6, la suma de x e y es igual a n , y S representa un átomo de hidrógeno o una molécula que no puede ser capturada por dicho transportador de poliaminas natural.

En ciertas realizaciones, dicho monómero tiene la siguiente fórmula general 11b:



- 10 en la que R_1 y R_1' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 2 átomos de carbono, R_2 , R_2' , o R_3 y R_3' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, w y z representan independientemente un número entero de 2 o 3, x representa un número entero de 0 a n , n representa un número entero de 3 a 6, la suma de x e y es igual a n , y en la que la cadena lateral espaciadora comprende un esqueleto que contiene un hidrocarburo lineal de 3 a 8 átomos.

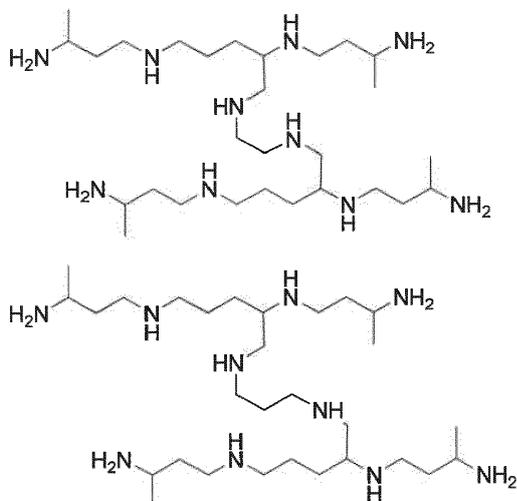
En ciertas realizaciones, dicho esqueleto comprende azufre, oxígeno o nitrógeno.

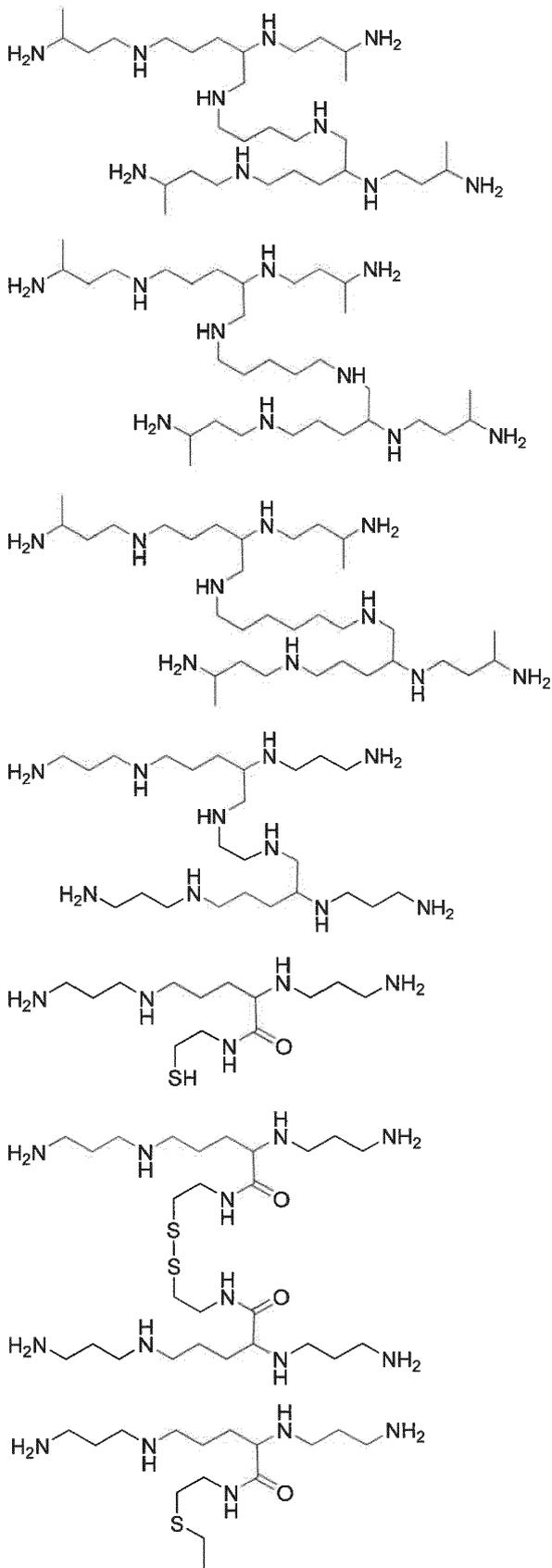
- 15 En ciertas realizaciones, $w=2$, $z=2$, $x=0$ e $y=3$.

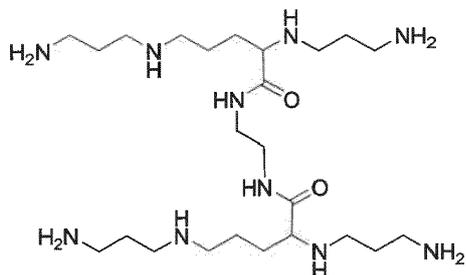
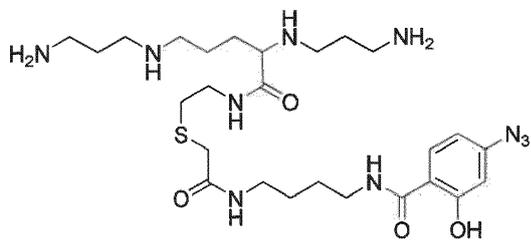
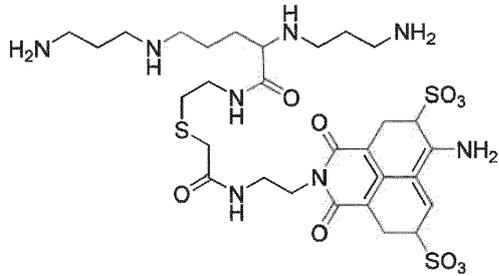
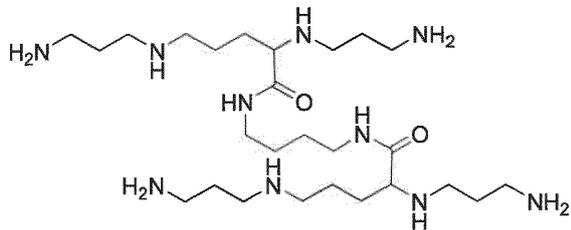
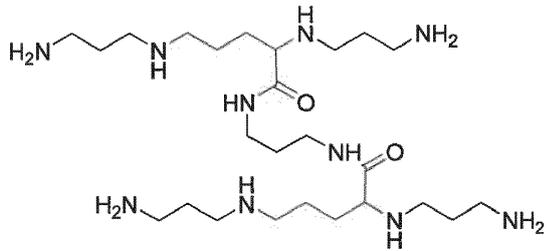
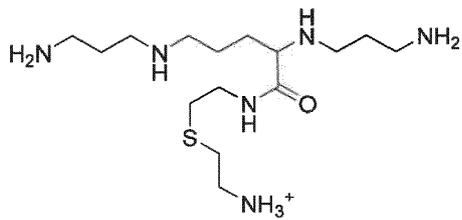
En ciertas realizaciones, $w=2$, $z=2$, $x=0$ e $y=3$.

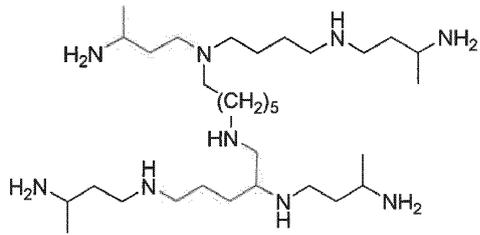
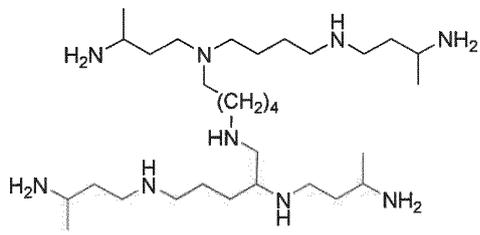
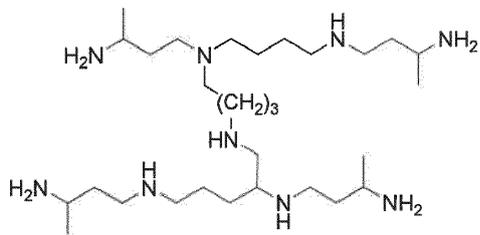
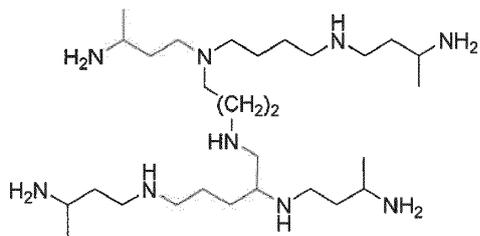
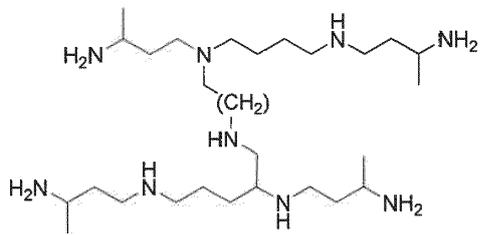
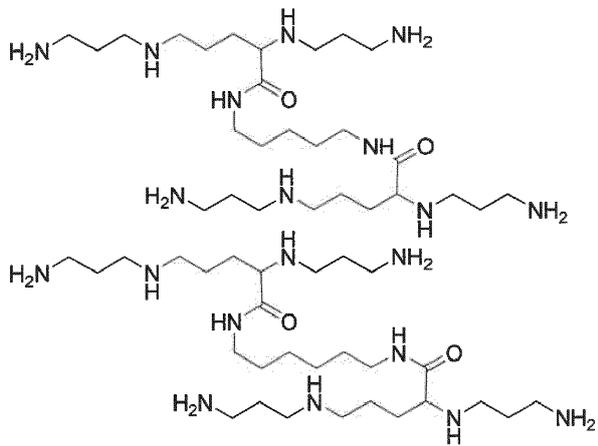
En ciertas realizaciones, $w=2$, $z=2$, $x=0$ e $y=4$.

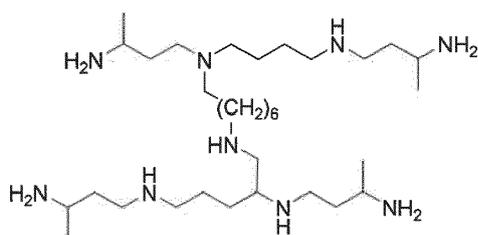
Los compuestos incluyen, pero sin limitación:





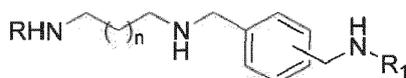






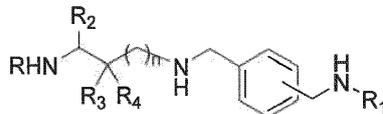
Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO98/17632.

Los análogos y derivados adicionales incluyen los abarcados por la siguiente fórmula 12a:



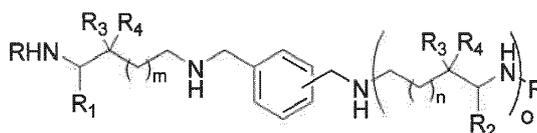
- 5 en la que n puede ser 0 a 8 y la función aminometilo puede estar sustituida en posición orto, meta o para, R es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 7- aminoheptilo, 8-aminooctilo, N-metil-2-aminoetilo, N-metil-3-aminopropilo, N-metil-4-aminobutilo, N-metil-5- aminopentanoilo, N-metil-6-aminohexilo, N-metil-7-aminoheptilo, N-metil-8-aminooctilo, N-etil-2-aminoetilo, N-etil-3- aminopropilo, N-etil-4-aminobutilo, N-etil-5-aminopentilo, N-etil-6-aminohexilo, N-etil-7-aminoheptilo o N-etil-8- aminooctilo, y R es un resto seleccionado del grupo que consiste en un hidrógeno o un resto alifático C1-20 saturado o insaturado, lineal o ramificado; amina alifática pero no propilamina cuando R=H, n=1 y la función aminometilo está sustituida en posición para; un resto alicíclico; resto aromático monocíclico o multicíclico; resto alifático sustituido con un resto arilo monocíclico o multicíclico; resto aromático monocíclico o multicíclico sustituido con un resto alifático; un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico, un resto alifático sustituido con un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico; un resto aromático sustituido con un resto alifático; y las formas halogenadas de los mismos.
- 10
- 15

En ciertas realizaciones, los análogos y derivados que se pueden usar según esta descripción se pueden modificar además como se describe en la fórmula 12b:



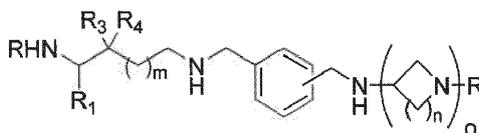
- 20 en la que n puede ser 0 a 8, R y R₁ son como se describieron anteriormente, R₂ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, y R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno o flúor.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se pueden usar según esta descripción se describen en la fórmula 12c:



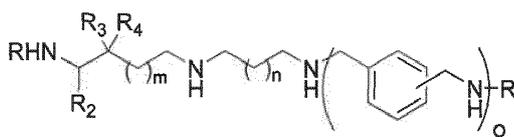
- 25 en la que m y n pueden ser 0 a 7 independientemente, pero m no puede ser igual a n cuando R₁ es igual a R₂ y R₃ es igual a R₄, o puede ser 2 a 4, R se puede seleccionar independientemente de H, -CH₃, -CH₂CH₃, R₁ y R₂ se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, y R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno o flúor.

En ciertas realizaciones, los compuestos tienen la fórmula 12d:



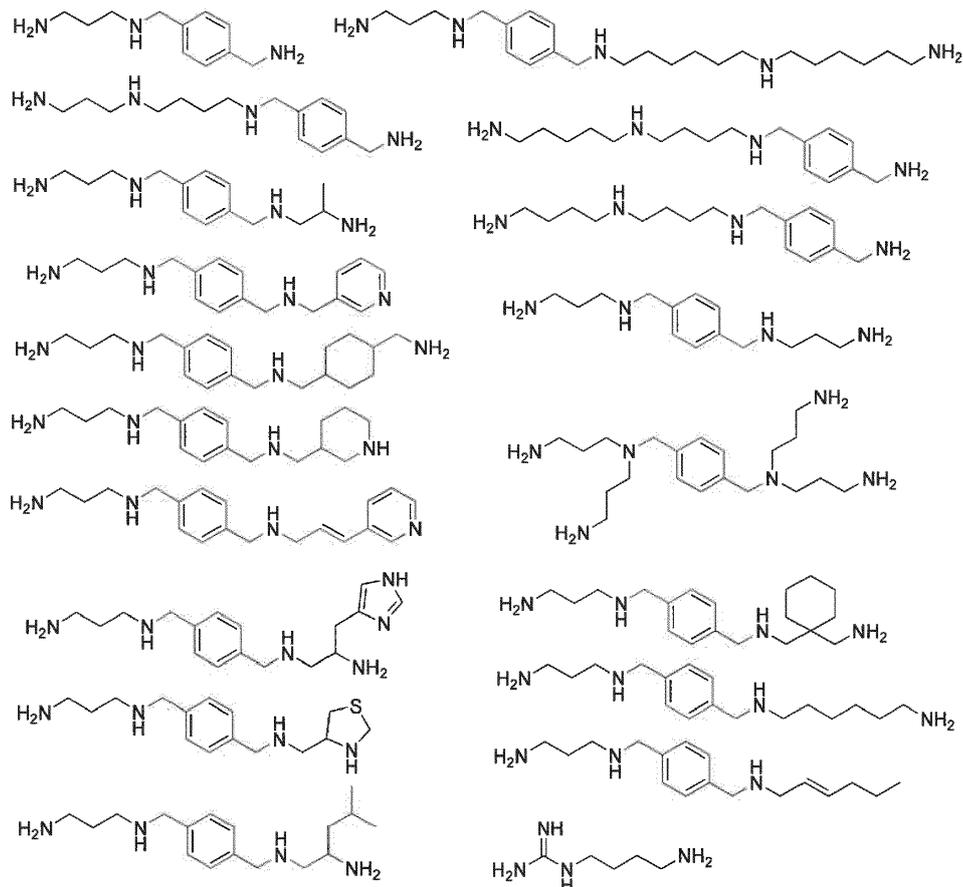
- 30 en la que R es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, m y n pueden ser 0 a 7 independientemente y o puede ser 2 a 4, R₂ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, y R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de hidrógeno o flúor.

En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se representan mediante la fórmula 12e:



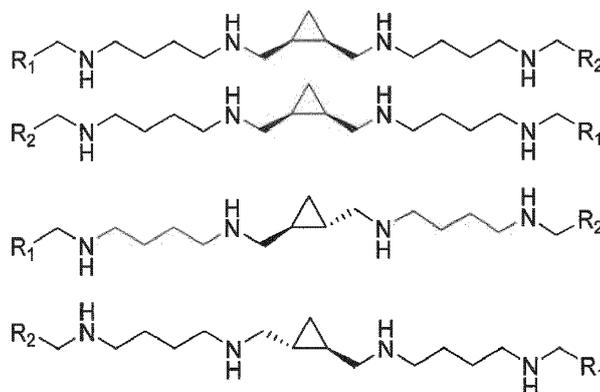
en la que R es hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, m puede ser 0 a 7, n puede ser 0 a 8 y o puede ser 2 a 4, R₂ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, y R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno o flúor.

5 Los compuestos incluyen, pero sin limitación:



Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO05/105729.

Los análogos y derivados adicionales incluyen los compuestos de fórmulas 13a-d:



en las que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₁₀, -cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilen C₁-C₁₀-cicloalquilo, -arilo C₆-C₁₀, y -alquilen C₁-C₁₀-arilo, en las que cuando R₁ y R₂ son alquilo, al menos uno de R₁ y R₂ es -alquilo C₂-C₁₀, y en las que R₁ y R₂ no son *terc*-butilo; y todas las sales, hidratos, solvatos,

10

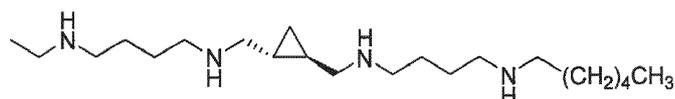
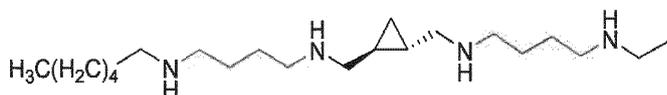
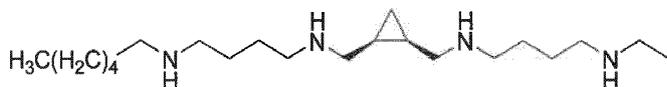
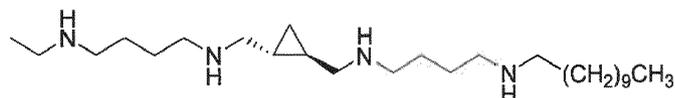
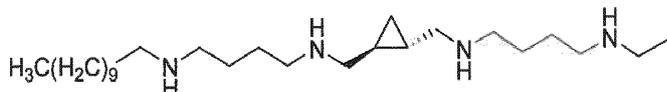
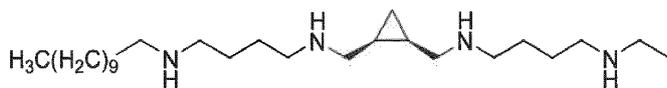
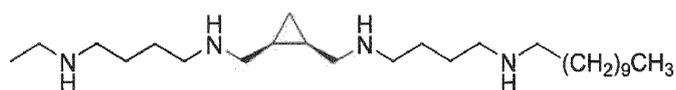
15

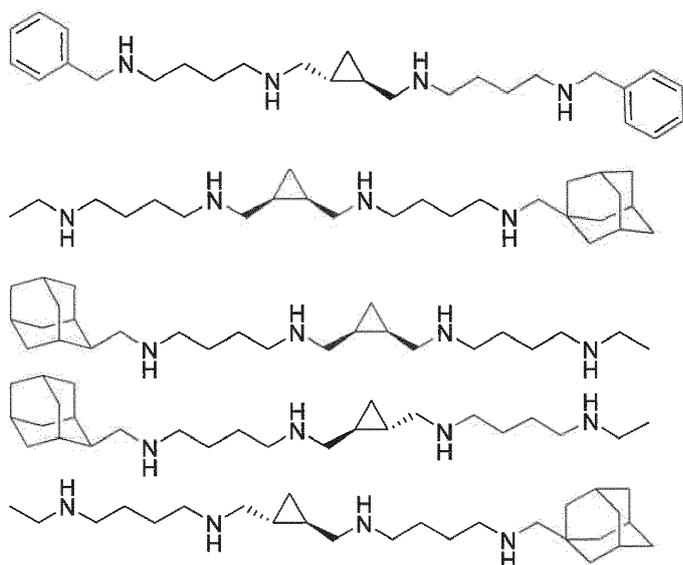
y estereoisómeros de los mismos; y todas las mezclas de estereoisómeros de los mismos, que incluyen las mezclas racémicas. En una realización, los sustituyentes del anillo ciclopropilo son *trans* entre sí. En otra realización, los sustituyentes del anillo ciclopropilo son *cis* entre sí.

5 En una realización, cuando R_1 y R_2 son alquilo, al menos uno de R_1 y R_2 es alquilo de cadena lineal. En otra realización, cuando R_1 y R_2 son alquilo, R_1 y R_2 son alquilo de cadena lineal. En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -alquilo C_2-C_{10} . En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -alquilo C_4-C_{10} . En una realización, R_1 y R_2 son -alquilo C_4-C_{10} . En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_6-C_{10} . En una realización, R_1 y R_2 son -alquilo C_6-C_{10} . En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C_2-C_4 de cadena lineal y -alquilo C_4-C_{10} . En otra realización, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-CH_3$, $-(CH_2)_3CH_3$, y $-(CH_2)_sCH_3$, con tal de que R_1 y R_2 no sean $-CH_3$.

15 En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -cicloalquilo C_3-C_{10} , -alquilen C_1-C_{10} -cicloalquilo, -arilo C_6-C_{10} , o -alquilen C_1-C_{10} -arilo. En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -cicloalquilo C_3-C_{10} o -alquilen C_1-C_{10} -cicloalquilo. En una realización, uno de R_1 y R_2 es alquilo C_1-C_{10} y el otro es -cicloalquilo C_3-C_{10} . En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -arilo C_6-C_{10} o -alquilen C_1-C_{10} -arilo. En una realización, uno de R_1 y R_2 es -alquilo C_1-C_{10} y el otro es -arilo C_6-C_{10} . En otra realización, R_1 y R_2 son -arilo C_6-C_{10} . En otra realización, R_1 y R_2 son -cicloalquilo C_3-C_{10} . En una realización, el grupo arilo es benceno. En una realización, el grupo cicloalquilo es adamantilo. En una realización, el grupo adamantilo es 1-adamantilo. En otra realización, el grupo adamantilo es 2-adamantilo. En otra realización, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-CH_3$, fenilo, y adamantilo, con tal de que R_1 y R_2 no sean $-CH_3$.

Los compuestos incluyen, pero sin limitación:





Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO2008/112251.

- 5 Los análogos y derivados adicionales incluyen los compuestos de fórmula 14a:



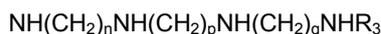
en la que

- 10 R_1 es H, o es un grupo de cabeza seleccionado del grupo que consiste en un resto alifático C_{1-10} lineal o ramificado, resto alicíclico, resto aromático monocíclico o multicíclico, resto alifático sustituido con un resto arilo monocíclico o multicíclico, resto aromático monocíclico o multicíclico sustituido con un resto alifático, un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico, un resto alifático sustituido con un resto heterocíclico monocíclico o multicíclico y un resto aromático sustituido con un resto alifático;

R_2 es una poliamina; y

X es CO, NHCO, NHCS, o SO_2

- 15 En otra realización de la composición anterior, R_2 tiene la fórmula



en la que

n, p y q varían independientemente y $n=p=q=1$ a 12; y

- 20 R_3 es H; alquilo C_{1-10} ; alquenilo C_{1-10} ; alquinilo C_{1-10} ; resto alicíclico; arilo; alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con arilo; arilo sustituido con alquilo, alquenilo, o alquinilo; guanidino; resto heterocíclico; alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con resto heterocíclico; y resto heterocíclico sustituido con alquilo, alquenilo, o alquinilo.

La composición anterior puede comprender además, unido entre X y R_2 , un ligador L y un grupo adicional Y, de forma que dicha composición tiene la fórmula 14b:



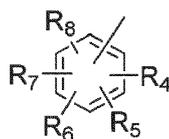
- 25 en la que

L es un alquilo C_{1-10} ; alquenilo C_{1-10} ; alquinilo C_{1-10} , resto alicíclico, o resto heterocíclico;

X es CO, SO_2 , NHCO o NHCS; y

Y es CONH, SO_2NH , NHCO, NHCONH, NHCSNH, $NHSO_2$, SO_2 , O, o S.

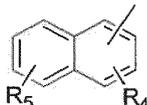
En las composiciones anteriores, R_1 puede tener la fórmula:



en la que

R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ son, independientemente, H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, NH(CH)_nCH₃, N((CH)_nCH₃)₂, CN, (CH)_nCH₃, O(CH)_nCH₃, S(CH₂)_nCH₃, NCO(CH₂)_nCH₃, O(CF₂)_nCF₃, o CO-O(CH)_nCH₃, en las que n=0 a 10.

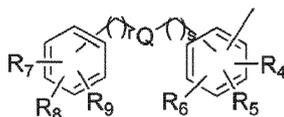
- 5 De manera alternativa, R₁ tiene la fórmula:



en la que

R₄ y R₅ son, independientemente, H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, NH(CH)_nCH₃, N((CH)_nCH₃)₂, CN, (CH)_nCH₃, O(CH)_nCH₃, S(CH₂)_nCH₃, NCO(CH₂)_nCH₃, O(CF₂)_nCF₃, o CO-O(CH)_nCH₃ en los que n=0 a 10.

- 10 En otra realización, R₁ tiene la fórmula:



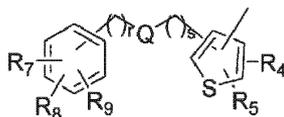
en la que

r y s varían independientemente y r=s= 0 a 6;

- 15 R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, y R₉ son, independientemente, H, OH, halógeno, NO₂, NH₂, NH(CH)_nCH₃, N((CH)_nCH₃)₂, CN, (CH)_nCH₃, O(CH)_nCH₃, S(CH₂)_nCH₃, NCO(CH₂)_nCH₃, O(CF₂)_nCF₃, o CO-O(CH)_nCH₃ en los que n=0 a 10;

Q es CONH, SO₂NH, NHCO, NHCONH, NHCSNH, NHSO₂, SO₂, O, o S.

Además, R₁ puede tener la fórmula:



en la que

- 20 r y s varían independientemente y son 0 a 6;

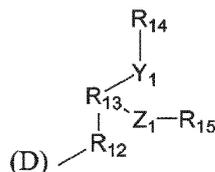
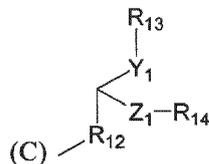
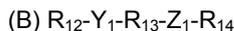
R₄, R₅, R₆, y R₇ son, independientemente, H, OH, NO₂, NH₂, NH(CH)_nCH₃, N((CH)_nCH₃)₂, CN, (CH)_nCH₃, O(CH)_nCH₃, S(CH₂)_nCH₃, NCO(CH₂)_nCH₃, O(CF₂)_nCF₃, o CO-O(CH)_nCH₃ en los que n=0 a 10; y

Q es CONH, SO₂NH, NHCO, NHCONH, NHCSNH, NHSO₂, SO₂, O, o S.

- 25 En las composiciones anteriores, R₁ se puede seleccionar del grupo que consiste en naftaleno, fenantreno, antraceno, pireno, dibenzofurano, acridina, 2,1,3-benzotriazol, quinolina, isoquinolina, benzofurano, indol, carbazol, fluoreno, 1,3-benzodiazina, fenazina, fenoxazina, fenotiazina, adamantano, alcanfor, piperidina, alquilpiperazina, morfolina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tiofeno, furano, pirrol, alquil-1,2-diazol, alquilimidazol, alquil-1H-1,2,3-triazol, alquil-1H-1,2,3,4-tetrazol, tiazol, oxazol, 1,3,4-tiadiazol, piridinilo, pirimidina, 1,2-diazina, 1,4-diazina y 1,3,5-triazina, 4-dimetilaminoazobenceno, 3-fenil-5-metilisooxazol, 3-(2-clorofenil)-5-metilisooxazol, 2-(4-clorofenil)-6-metil-7-cloroquinolina, 6-cloroimidazo[2,1-β]tiazol, ácido α-metilcinámico, y 2-[1,2-dihidro-2H-1,4-benzodioxepinil]tiazol.

R₁ también puede ser un D- o L-aminoácido.

También se proporciona la composición anterior en la que R₁ tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en



5

en las que

10 R_{12} y R_{13} , independientemente, son H, naftaleno, fenantreno, antraceno, pireno, dibenzofurano, acridina, 2,1,3-benzotiodiazol, quinolina, isoquinolina, benzofurano, indol, carbazol, fluoreno, 1,3-benzodiazina, fenazina, fenoxazina, fenotiazina, adamantano, alcanfor, piperidina, alquilpiperazina, morfolina, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, tiofeno, furano, pirrol, alquil-1,2-diazol, alquilimidazol, alquil-1H-1,2,3-triazol, alquil-1H-1,2,3,4-tetrazol, tiazol, oxazol, 1,3,4-tiadiazol, piridinilo, pirimidina, 1,2-diazina, 1,4-diazina y 1,3,5-triazina, 4-dimetilaminoazobenceno, 3-fenil-5-metilisooxazol, 3-(2-clorofenil)-5-metilisooxazol, 2-(4-clorofenil)-6-metil-7-cloroquinolina, 6-cloroimidazo[2,1- β]tiazol, ácido α -metilcinámico, o 2-[1,2-dihidro-2H-1,4-benzodioxepinil]tiazol;

y además,

15 en las que un anillo de R_{12} , R_{13} o ambos en las fórmulas (A), (B) y (D), está sustituido opcionalmente con uno o más de OH, halógeno, NO_2 , NH_2 , $NH(CH)_nCH_3$, $N((CH)_nCH_3)_2$, CN, $(CH)_nCH_3$, $O(CH)_nCH_3$, $S(CH_2)_nCH_3$, $NCO(CH_2)_nCH_3$, $O(CF_2)_nCF_3$, o $CO-O(CH)_nCH_3$ en los que $n=0$ a 10;

R_{14} y R_{15} y, en la fórmula (C), R_{13} , independientemente, son $(CH_2)_n$, $(CH_2)_nCH=CH$, $(CH_2)_n(CH=CH)_mCO$, o $(CH_2)_nCO$, en los que $n=0$ a 5 y $m=1$ a 3;

20 Y_1 , y Z_1 , independientemente, son CONH, SO_2NH , NHCO, NHCONH, NHCSNH, $NHSO_2$, SO_2-NHSO_2 , SO_2 , O, S, o COO;

o

cuando R_1 es de fórmula (A) o (B), Y_1 representa un enlace entre un átomo de C o N de R_{12} , y un átomo de C o N de R_{13} , y Z_1 representa un enlace entre un átomo de C o N de R_{13} , y un átomo de C o N de R_{14} ; o

25 cuando R_1 es de fórmula (C), Y_1 representa un enlace entre el C y un átomo de C o N de R_{13} y Z_1 representa un enlace entre el C y un átomo de C o N de R_{14} ; o

cuando R_1 es de fórmula (D), Y_1 representa un enlace entre un átomo de C o N de R_{12} y un átomo de C o N de R_{14} y Z_1 representa un enlace entre un átomo de C o N de R_{13} y un átomo de C o N de R_{15} .

En las composiciones anteriores, R_2 preferiblemente tiene la fórmula



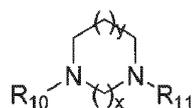
en la que

n , p y q varían independientemente y $n=p=q=1$ a 12; y

R_3 es H; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{1-10} ; alquinilo C_{1-10} ; resto alicíclico; arilo; alquilo, alqueno o alquinilo sustituido con arilo; arilo sustituido con alquilo, alqueno, o alquinilo; guanidina o resto heterocíclico; y

35 Z es CH_3 , CH_2CH_3 o ciclopropilo.

En otra realización, R_2 tiene la fórmula:



en la que

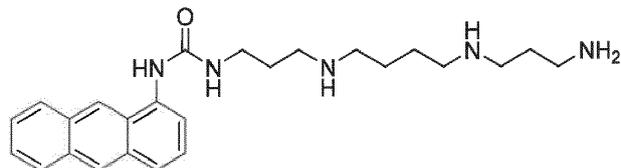
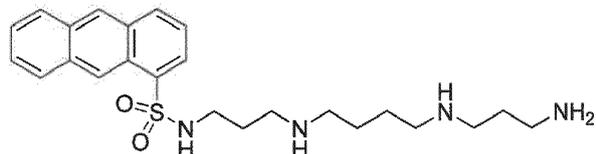
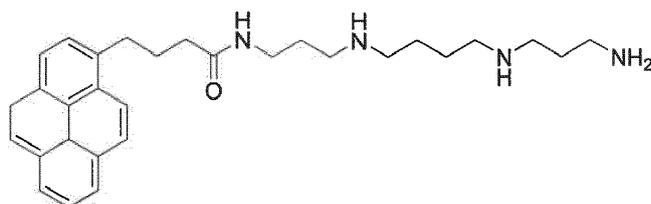
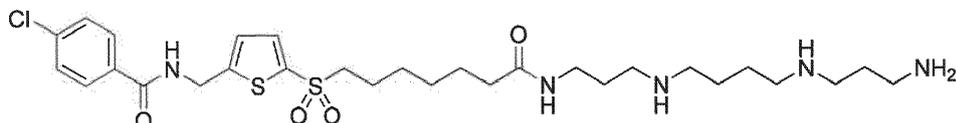
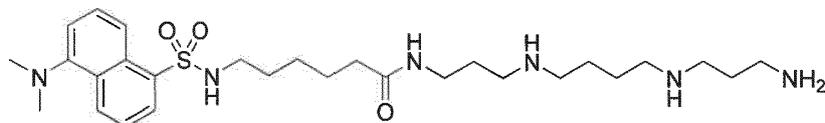
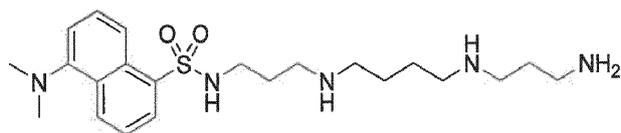
$x=1$ a 4 ; $y=1$ a 3 ,

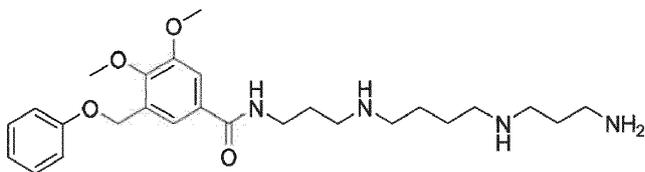
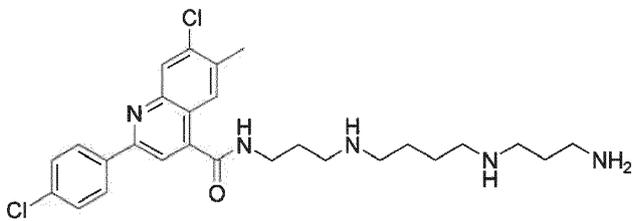
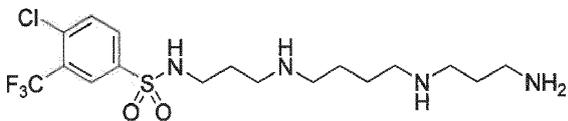
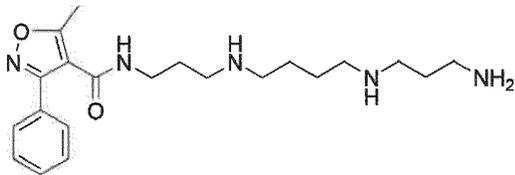
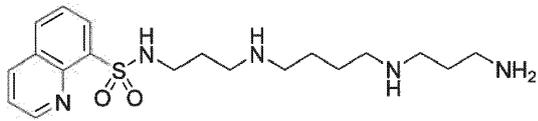
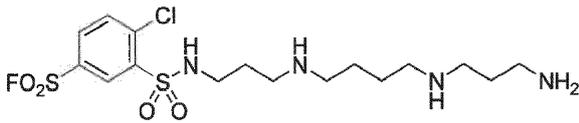
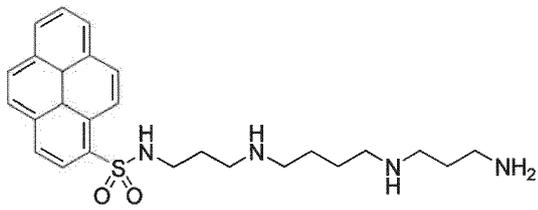
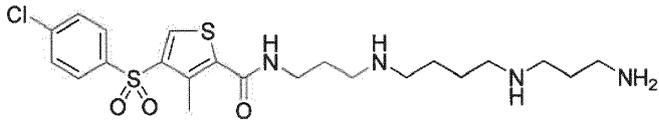
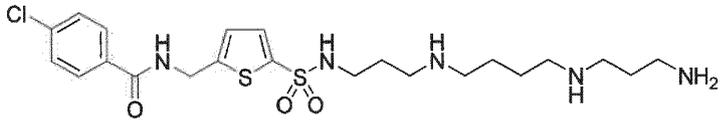
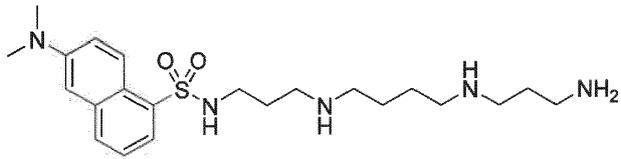
R_{10} y R_{11} son, independientemente, H, $(CH_2)_nNHR_{12}$ o $(CH_2)_kNH(CH_2)_1NHR_{12}$,

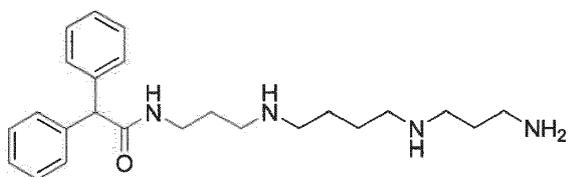
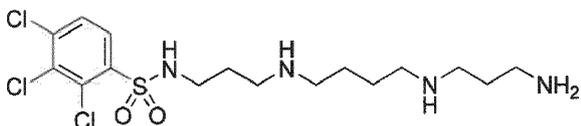
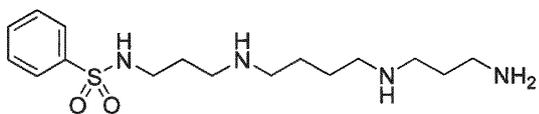
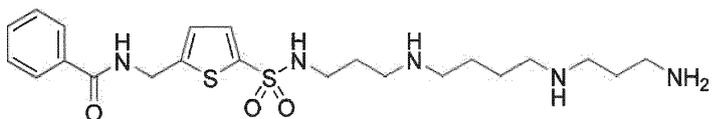
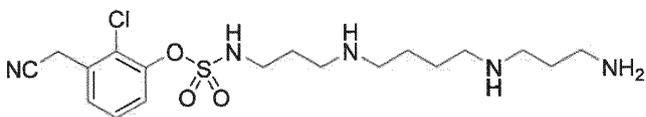
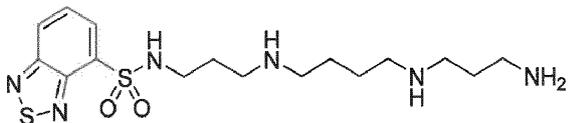
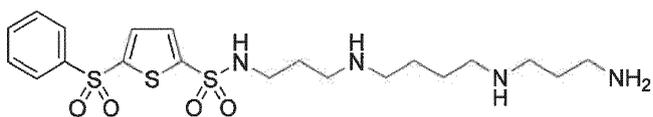
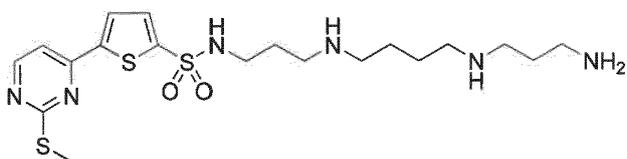
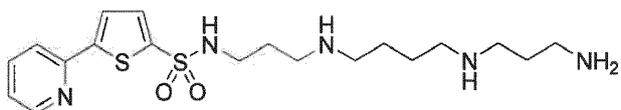
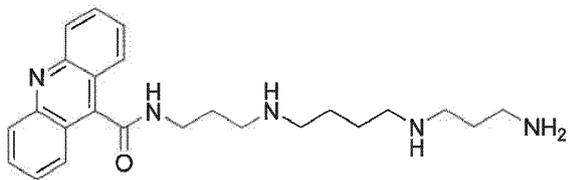
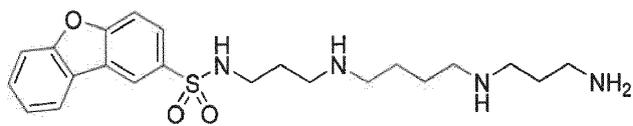
5 en la que $n=k=1$ a 10 , y R_{12} es H o $C(N=H)NH_2$.

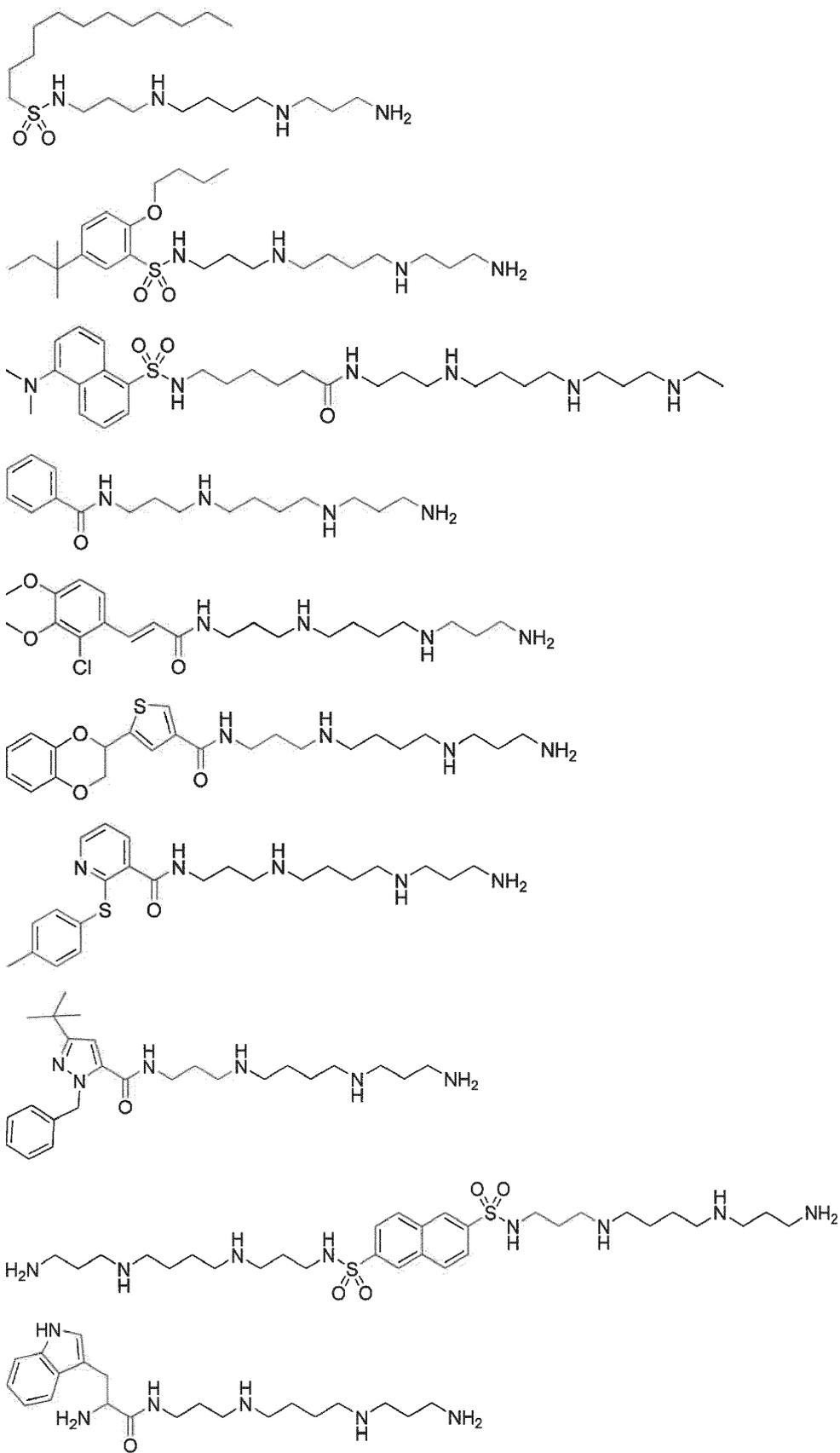
En las composiciones anteriores, R_2 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en N1-acetilespermina, N1-acetilespermidina, N8-acetilespermidina, N'-guanidinoespermina, cadaverina, aminopropilcadaverina, homoespermidina, caldina (noespermidina), 7-hidroxiespermidina, termina (noespermina), termoespermina, canavalmina, aminopropilhomoespermidina, N,N'-bis(3-aminopropil)cadaverina, aminopentilnoespermidina, N4-aminopropilnoespermidina, N4-aminopropilespermidina, caldopentamina, homocaldopentamina, N4-bis(aminopropil)noespermidina, termopentamina, N4-bis(aminopropil)espermidina, caldohexamina, homotermohexamina, homocaldohexamina, N-(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina, N,N'-bis(3-aminopropil)etilendiamina, N,N'-bis(3-aminopropil)-1,4-piperazina, N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-piperazina, N,N'-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina, N,N'-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina, tris(3-aminopropil)amina, y tris(aminoetil)amina.

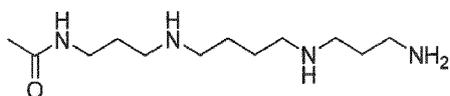
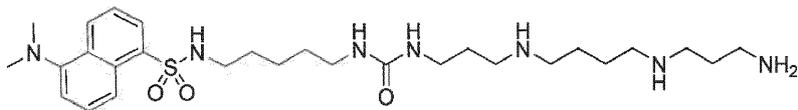
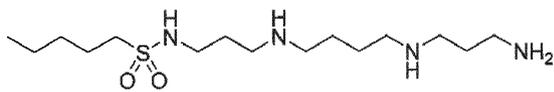
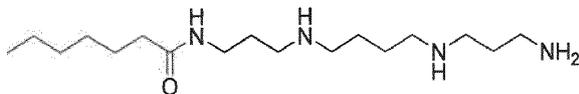
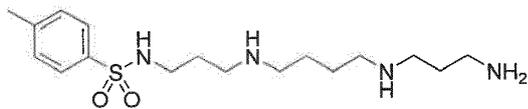
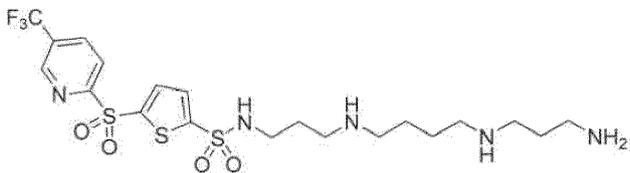
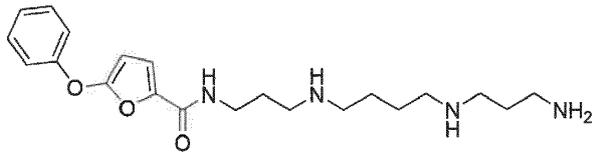
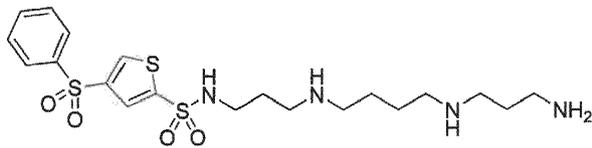
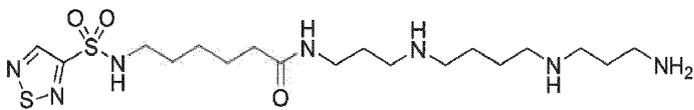
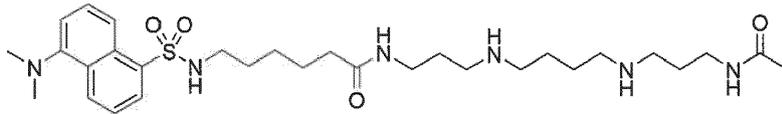
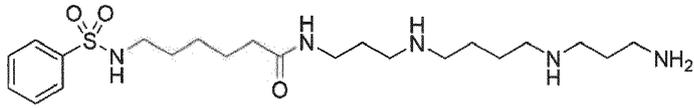
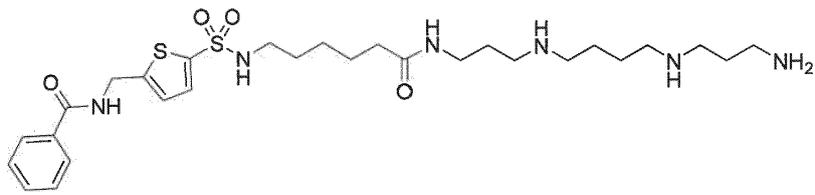
Los compuestos incluyen, pero sin limitación:

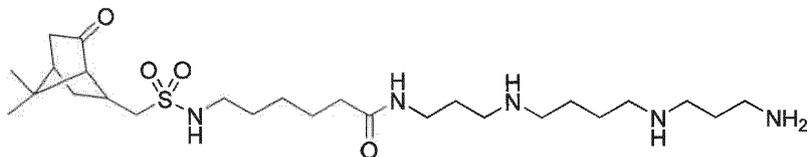
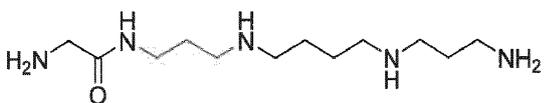
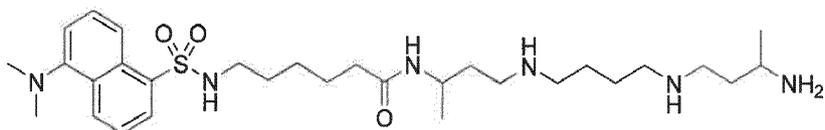
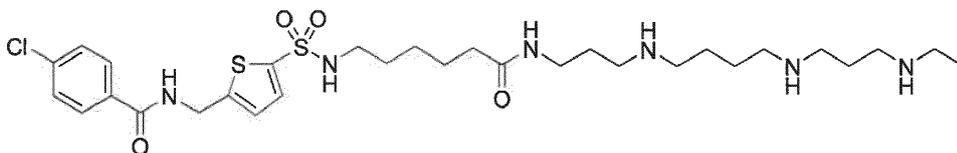
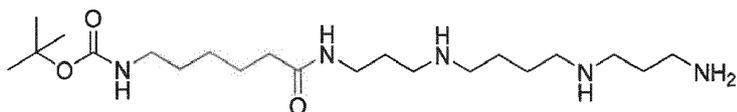
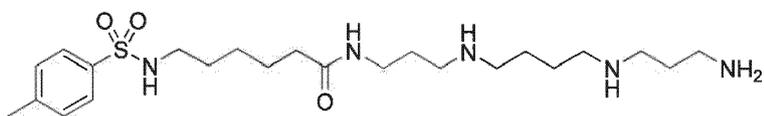
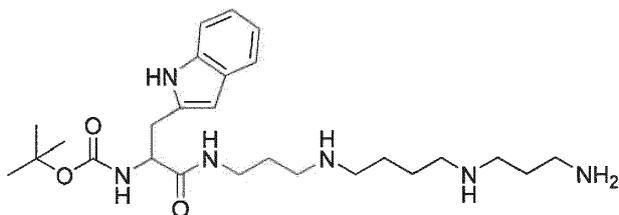
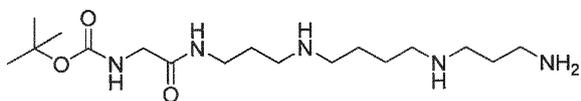
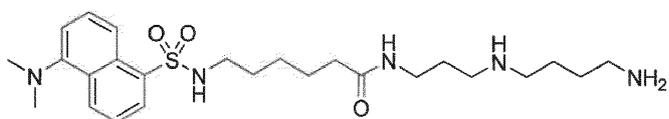
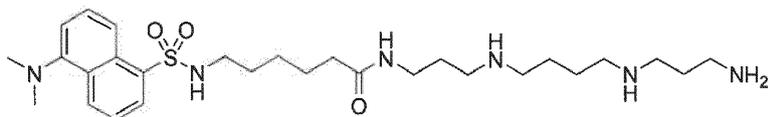
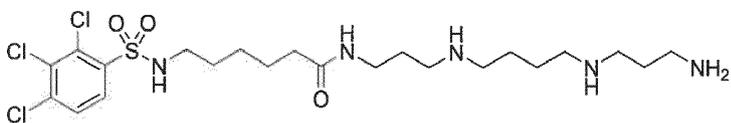
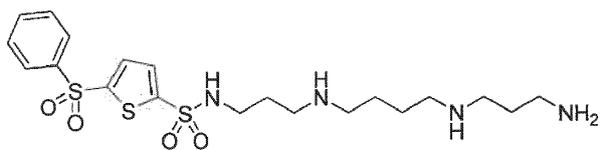


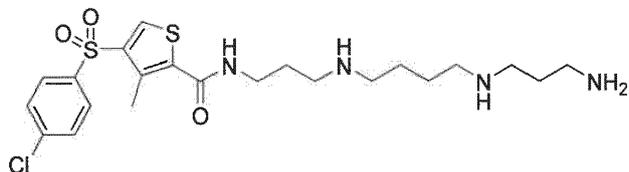
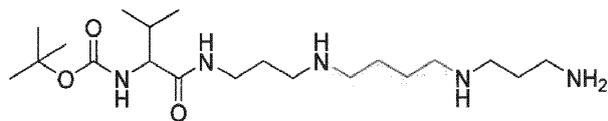
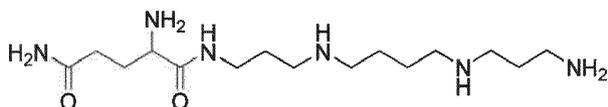
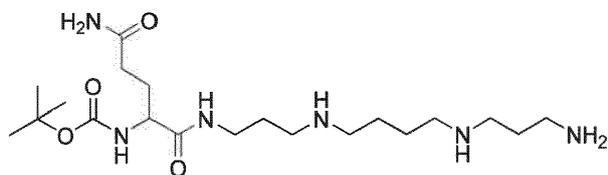
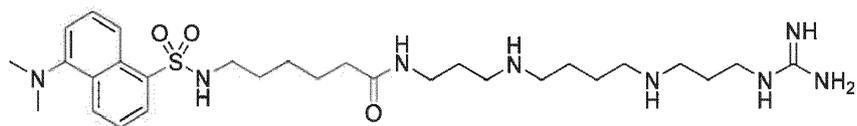
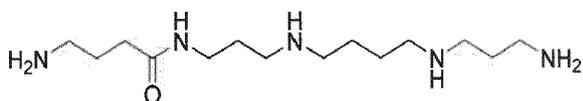
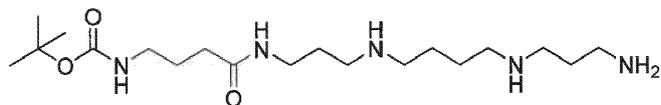
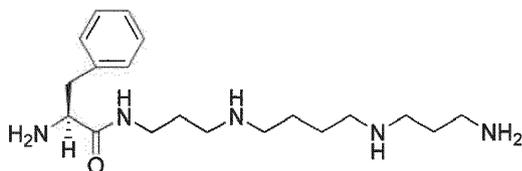
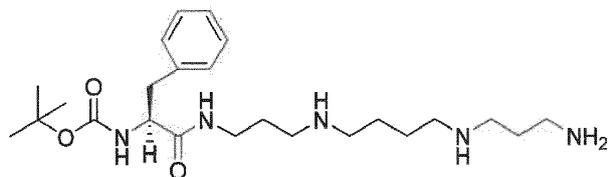
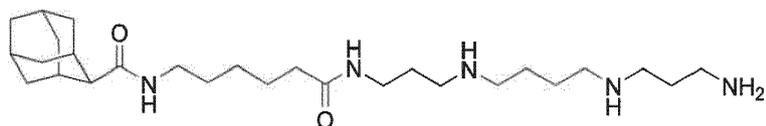
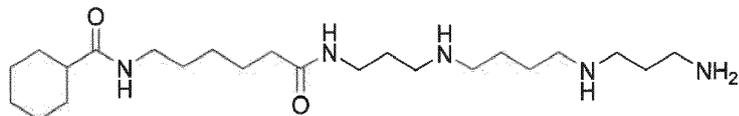
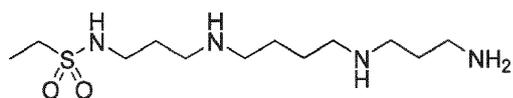


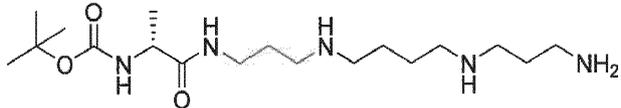
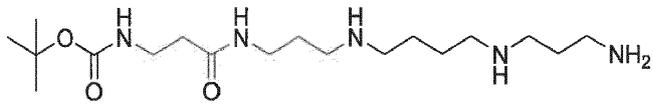
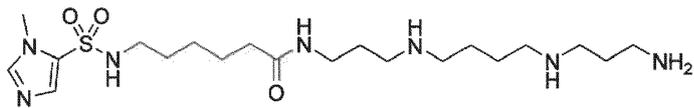
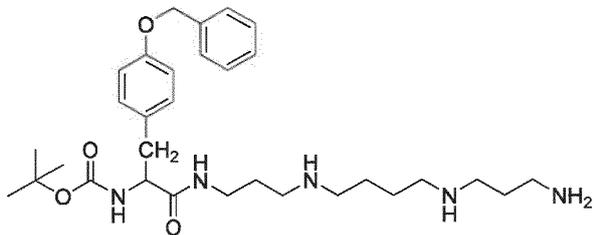
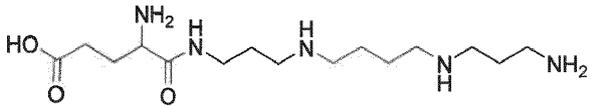
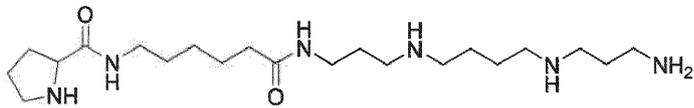
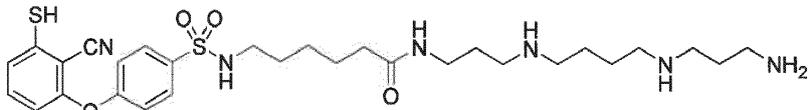
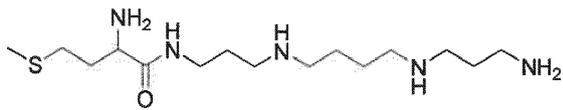
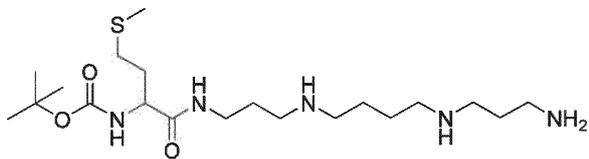
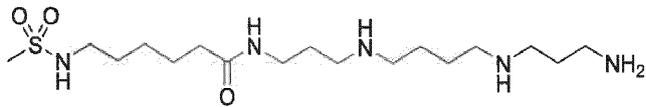
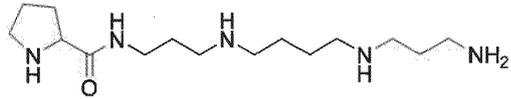
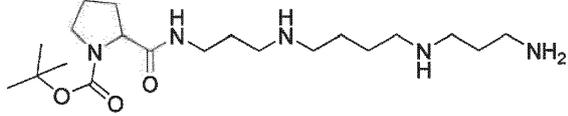
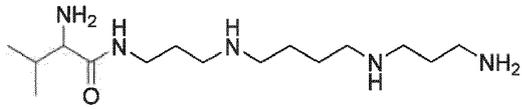


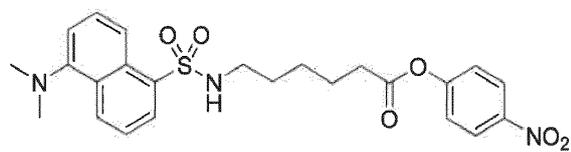
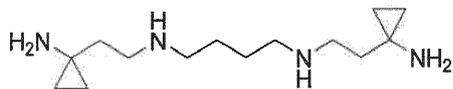
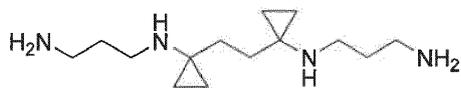
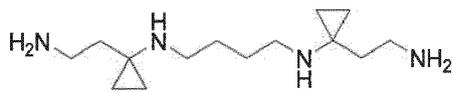
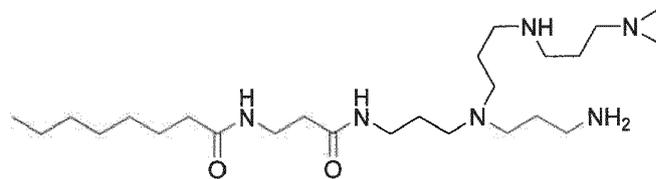
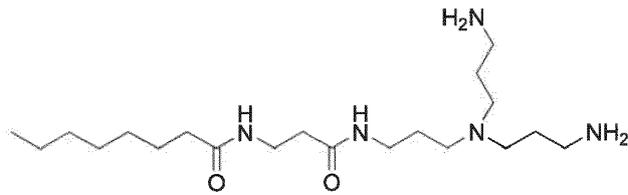
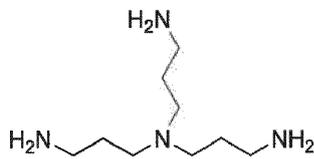
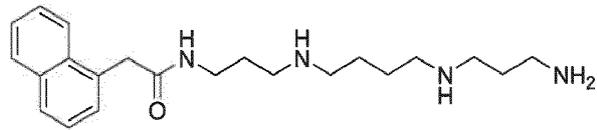
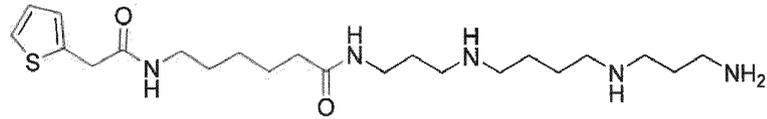
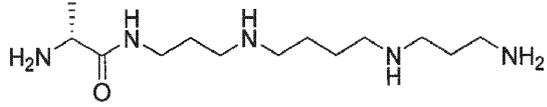
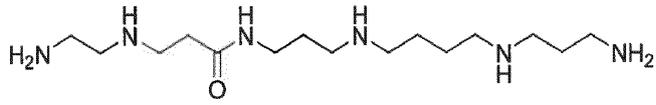


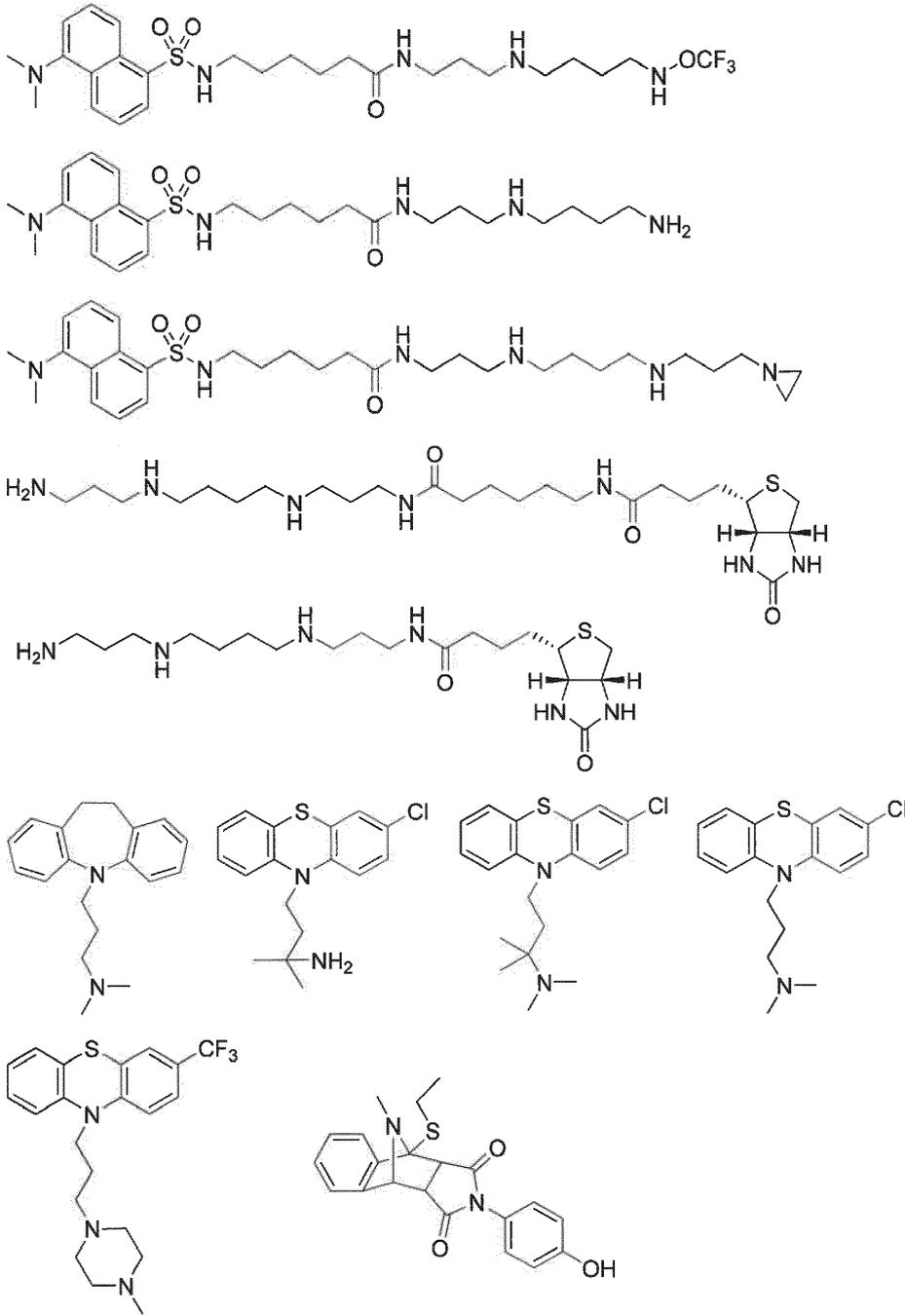






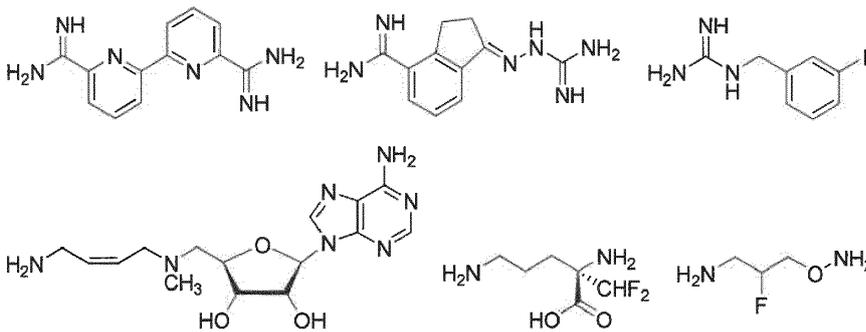


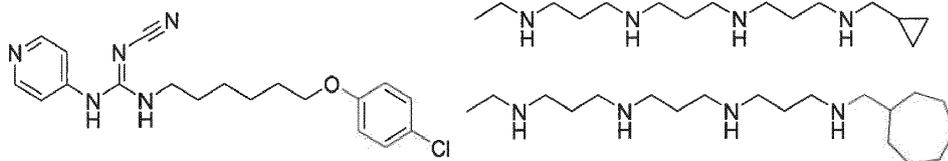




Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO99/03823.

Los compuestos adicionales incluyen, pero sin limitación:





Se puede hallar una descripción adicional en: Ackermann, JM; Pegg, AE; McCloskey, DE; *Progress in Cell Cycle Research*, 2003, Vol. 5, 461-468; Ekelund, S; Nygren, P; Larsson, R; *Biochemical Pharmacology*, 2001, 61, 1183-1193; Huang, Y; Pledge, A; Casero Jr, RA; Davidson, NE; *Anti-Cancer Drugs*, 2005, 16, 229-241; y Marton, JL; *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 1995, 35, 55-91.

Los análogos de poliaminas representados anteriormente se pueden preparar en forma de sales y bases libres. En ciertas realizaciones, la sal es la sal de hidrocloreuro. En ciertas realizaciones, el número de pares de iones coordinados (por ejemplo H^+Cl^-) será proporcional al número de grupos amino de la poliamina. Tal coordinación se da en general en dichos grupos amino, formando, por ejemplo, grupos $NH_3^+Cl^-$. Sin embargo, puede ocurrir que no todos los grupos amino estén coordinados. Por ejemplo, si el grupo amino está en posición adyacente a un grupo atractor de electrones, tal como carbonilo o sulfonilo, puede que no retenga una densidad electrónica suficiente para coordinarse con un ión. En realizaciones adicionales, el número de iones coordinados será proporcional al número de grupos amino primarios y/o secundarios de la poliamina.

Los compuestos adicionales que se pueden usar en los métodos y las composiciones descritas en la presente memoria incluyen: poliaminas naturales halladas en las células procarióticas y eucarióticas, análogos de poliaminas, inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, e inhibidores del transporte de poliaminas.

Las poliaminas naturales halladas en las células procarióticas y eucarióticas incluyen, pero sin limitación: putrescina, espermidina, espermina, diaminopropano, cadaverina, noespermidina, aminopropilcadaverina, homoespermina, noespermina, termoespermina, aminopentilnoespermidina, bis(aminopropil)cadaverina, aminopropilhomoespermina, 30 canavalmina, homoespermina, caldopentamina, aminopropilcanavalina, bis(aminopropil) homoespermidina, bis(aminobutil)noespermidina, aminobutilcanavalmina, aminopropilhomoespermina, homopentamina, N5-aminobutilhomoespermina, caldohexamina, termohexamina, homotermohexamina, agmatina y N6-metilagmatina. Véase, p.ej., Morgan D. M. L., 1999, *Molecular Biotechnology* 11: 229.

Los análogos de poliaminas incluyen, pero sin limitación, BE-4444 [1,19-bis (etilamino)-5,10,15-triazanonadecano]; BE-3-3-3 [N1,N11-dietilnoespermina; DENSPM; 1,11-bis(etilamino)-4,8-diazaundecano; termina; Warner-Parke-Davis]; BE-3-3 [N1,N7-bis(etil) noespermidina]; BE-3-4 [N1,N8-bis(etil) espermidina]; BE44 [N1,N9-bis(etil) homoespermidina]; BE-343 [N1,N12-bis(etil) espermina; dietilespermina-N1-N12; DESPM]; BE-373 [N,N'-bis(3-etilamino) propil)-1,7-heptano diamina, Merrell-Dow]; BE-4-4-4 [N1,N14-bis(etil) homoespermina; dietilhomoespermina-N1-N1]; BE-3-4-4-3 [1,17-bis(etilamino)-4,9,14-triazaheptadecano]; BE-4-3-3-4 [1,17-bis(etilamino)-5,9,13-triazaheptadecano]; y 1,12-Mez-SPM[1,12-dimetilespermina]. (Documento WOO2007/040535).

Los inhibidores de la síntesis de poliaminas incluyen, pero sin limitación: inhibidores de ornitina descarboxilasa, tales como DFMO, putrescina acetilénica, 1-aminooxi-3-aminopropano, antizima, 2-butilputrescina, cadaverina, L-canalina, 5'-desoxi-5'-[N-metil-N-[3(aminooxi)etil]amino]adenosina, 5'-desoxi-5'-[N-metil-N-[3-(hidrazinopropil)amino]adenosina, diaminopropano, 1,3-diamino-2-propanol, 2-difluorometil putrescina, difluorofeniletil(4-aminopropilamidinohidrazona), 2,3-dimetilputrescina, N-dimetilputrescina, 2-etilputrescina, (+ o -)-alfafluorometilornitina, 2-fluoro metilputrescina, 2-hexilputrescina, 2-hidrazinoornitina, ibuprofeno, D-metil putrescina acetilénica, metilgloxal bis(3-aminopropilamininohidrazona), 2-metilornitina, 2-metilputrescina, 2-monofluorometil-trans-deshidroornitina, 2-monofluorometil deshidroputrescina, monofluorometilornitina, 2-monofluorometil putrescina, neomicina, D-ornitina, 2-pentilputrescina, p-fenilendiamina, fosfopéptido MG 25000, fosfotreonina, fosfotirosina, 2-propilputrescina, putrescina, alo-S-adenosil-L-metionina, S-etiltioadenosina, metiltioadenosina, y 5'-metiltioadenosina como se discute en Zollner H. (1993) *Handbook of Enzyme Inhibitors*, 2ª Ed. Weinheim:Basel (Suiza); inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, tales como SAM486A (dihidrocloreuro de 4-aminoindanon-1(2' amidino)hidrazona monohidrato), S-adenosil-1,8-diamino-3-tiooctano, S-(5'-adenosil)metiltio-2-aminooxietano, S-adenosil-3-metiltio-i-propilamina, 5'-[(Z)-4-amino-2-butenil]metilamino-5'-desoxiadenosina, 5'-amino-5'-desoxiadenosina, dihidrogenosulfato de 5'-[(aminoiminometil)amino]-5'-desoxiadenosina, 1-aminooxi-3-aminopropano, [2-(aminooxi)etil](5'-desoxiadenosina-5'il)(metil)sulfonio, 5'-[(3-aminopropil)-amino]-5'-desoxiadenosina, 5'-[(3-aminopropil)-metilamino]-5'-desoxiadenosina, 9-[6(RS)-amino-5,6,7-tridesoxi-beta-D-ribo-octofuranosil]-9H-purin-6-amina, borohidruro, n-butilgloxal bis(guanilhidrazona), 9-[6(RS)-c-carboxamido-5,6,7-tridesoxi-beta-D-ribo-octofuranosil]-9H-purin-6-amina, cianuro, cianoborohidruro, S-(5' desoxi-5'-adenosil)metioniletihidroxilamina, S-(5' desoxi-5'-adenosil)metioniltihidroxilamina, 5'-desoxi-5'-[N-metil-N-[2(aminooxi)etil]amino]adenosina, 9-[6(S)-diamino-5,6,7,8,9-pentadesoxi-beta-D-ribo-nanofuranosil]-9H-purin-6-amina, dietilgloxal bis(guanilhidrazona), difluorofeniletilo (4-aminopropilamidinohidrazona), dimetil(5'-adenosil)sulfonio, dimetilgloxal bis(guanilhidrazona), etilgloxal bis(guanilhidrazona), hidroxilamina, 4-hidroxipentanal, MDL 73811, 5'[[3-metilamino)propil] amino]-5'-desoxiadenosina(1,1'-(metiletanodilidina)dinitro)bis(3-aminoguanidina), metilgloxal bis(3-aminopropil amidinohidrazona), metilgloxal bis(ciclohexilamidinohidrazona), pentanodialdehído bis(guanilhidrazona), fenilhidrazina, propanodialdehído bis(guanilhidrazona), semicarbazida, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico,

y espermina como se discute en Zollner H. (1993) Handbook of Enzyme Inhibitors, 2ª Ed. Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO2002/053519.

Los análogos de espermina adicionales incluyen N-(2-mercaptoetil)espermina-5-carboxamida (MESC), el disulfuro de la misma, concretamente 2,2,1-ditiobis(N-etil-espermina-5-carboxamida) (DESC), y N-[2,2,1-ditio(etil 1,1-aminoetil)]espermina-5-carboxamida (DEASC). (Documento WO98/17623)

Los efectores de poliaminas que son inhibidores o moduladores de molécula pequeña de enzimas clave en la ruta biosintética de poliaminas incluyen, pero sin limitación: inhibidores de ODC, tales como difluorometilornitina (DFMO), alfa-monofluorometilornitina (MFMO), y metil putrescina acetilénica (MAP); inhibidores de adoMetDC tales como S-(5-desoxi-5-adenoxil)metiltioetilhidroxilamina (AMA), 5-desoxi-5-[(2-aminoxietil)metilamino]adenosina (MAOEA), y metilgloxal bis(guanilhidrazona) (MGBG); inhibidores de espermidina sintasa tales como S-adenosil-1,8-diamino-3-tiooctano (AdoDATO), ciclohexilamina, y butilamina; inhibidores de espermina sintasa tales como S-adenosil-1,12-diamino-3-tio-9-azadodecano (AdoDATAD) y N-(n-butil)-1,3-diaminopropano (BDAP).

En ciertas realizaciones, el efector de poliamina es una poliamina o análogo de arginina que porta un grupo funcional que confiere un efecto protector celular o del ADN a la molécula, o que modula la ruta biosintética o catabólica de poliaminas. Los compuestos de esta naturaleza incluyen, pero sin limitación, amifostina, NG-hidroxi-arginina (NORA), N1, N11-bis(etil) noespermina (BE-3-3-3), N12-bis(etil)espermina (BE-3-4-3), N,N-bis[3-(etilamino)-propil]-1,7-heptanodiamina (BE-3-7-3), BE-3-3-3, BE-3-4-3, BE-3-7-3, N1-etil-N11-propargil 4,8-diazaundecano, y los análogos SL-11141 y SL-II050 (estructuras expuestas en una o más de las patentes de EE.UU. 5.889.061, Valasinas et al., 2001, anteriormente mencionado, documentos WO 00/66587 y WO 02/38105). Se puede hallar una descripción adicional en el documento WO03/013245.

Tal como se usan en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados indicados.

El término "citocina", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa moléculas de señalización secretadas por las células del sistema inmunitario que tienen un efecto inmunorregulador local. Las citocinas pueden incluir, sin limitación, IL-1, IL1-Ra, IL-2, IL-6, IL8, IPN γ , IP-10, IL-17, MCP-1, MMP-9, MIP-1 β , TNF- α , TGF β , CRP, OPN, y RANTES.

El término "osteopontina" se usa de manera intercambiable con "OPN", "SPP1", "Eta-1", sialoproteína I o 44K BPP (fosfoproteína ósea). En general, osteopontina se refiere a cualquier fragmento de longitud completa o parcial de una osteopontina de longitud completa. La osteopontina se puede referir también a cualquier osteopontina modificada, p.ej., glicosilada.

El término "actividad", tal como se usa en la presente memoria con respecto a osteopontina, se refiere a la actividad biológica del polipéptido y a la cantidad o nivel de osteopontina presente en la célula. En una realización, el término actividad se refiere a la cantidad de osteopontina, p.ej., presente, expresada o producida en la célula. En otra realización, se refiere al nivel de osteopontina secretada por la célula, por ejemplo, por una célula mononuclear.

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 donde n_1 y n_2 son números, a menos que se especifique de otra manera, esta notación pretende incluir los propios números 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" pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco, y seis carbonos, ya que los carbonos corresponden a unidades enteras. Compárese, a modo de ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μ M (micromolar)", que pretende incluir 1 μ M, 3 μ M, y todos los valores intermedios hasta cualquier número de cifras significativas (p.ej., 1,255 μ M, 2,1 μ M, 2,9999 μ M, etc.).

La expresión "alrededor de", tal como se usa en la presente memoria, pretende calificar los valores numéricos que modifica, e indica tal valor como una 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 proporcionado en un gráfico o tabla de datos, se debería entender que la expresión "alrededor de" significa el intervalo que abarcaría el valor citado y también el intervalo que estaría incluido redondeando ese número al alza o a la baja, teniendo en cuenta las cifras significativas.

El término "sustancialmente", tal como se usa en la presente memoria, pretende significar de manera predominante o que tiene la característica predominante de, de forma 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 para que cualquier agua restante no influyera en la composición de ninguna manera significativa. A modo de ejemplo adicional, los "efectos secundarios sustancialmente limitantes de la dosis" podrían ser efectos secundarios que limitasen una dosis a un nivel que fuese inferior al necesario para la eficacia terapéutica.

El término "enfermedad", tal como se usa en la presente memoria, pretende ser en general sinónimo, y se usa de manera intercambiable con los términos "trastorno", "síndrome", y "afección" (como en afección médica), ya que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que impide el funcionamiento normal, se manifiesta en general por signos y síntomas distintivos, y provoca 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.

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

10 Tal como se usa en la presente memoria, la referencia a un "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede implicar la protección completa de 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 la finalización completa de cualquier efecto relacionado con la enfermedad 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 hasta una etapa posterior de la enfermedad.

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

20 El término "paciente" en general es sinónimo de la expresión "sujeto", y significa un animal que padece una enfermedad, trastorno, o afección tratable de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria, que incluye todos los mamíferos y seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen los seres humanos, el ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos, y conejos, y los animales de compañía tales como perros, gatos, conejos, y caballos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

25 Una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto (p.ej., MGBG, un análogo de poliamina, un inhibidor de la biosíntesis de poliaminas o cualquier agente) que es suficiente para conseguir un efecto deseado en un sujeto que se está tratando. Por ejemplo, puede ser la cantidad necesaria para tratar una enfermedad, trastorno, afección o estado adverso (tal como dolor o inflamación) o para alterar o aliviar de manera medible los síntomas, marcadores o mecanismos de la enfermedad, trastorno, afección, o estado adverso. Solamente como ejemplo, una cantidad eficaz para el tratamiento del dolor es una cantidad suficiente para prevenir, retrasar el inicio, o reducir el dolor o uno o más síntomas relacionados con el dolor en un sujeto, tal como se mide mediante métodos conocidos en la técnica. En la técnica se conocen bien métodos similares para evaluar la respuesta al tratamiento de varias enfermedades. La cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente invención puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma farmacéutica. Además, las dosis específicas se pueden ajustar dependiendo del estado de la enfermedad, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, y la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la velocidad de excreción, y las combinaciones de agentes.

30 La expresión "dosis baja", en referencia a una formulación de dosis baja de un fármaco o un método de tratamiento que emplea específicamente una "dosis baja" de un fármaco, significa una dosis que para al menos una indicación es subterapéutica, o es una fracción de la dosis administrada generalmente para al menos una indicación. Considérese, por ejemplo, el caso de un fármaco para el tratamiento de trastornos proliferativos - una formulación de dosis baja para el tratamiento, por ejemplo, de la psoriasis crónica, podría ser una fracción de la dosis para el tratamiento de un cáncer agresivo. De este modo, la dosis para una enfermedad podría ser una cantidad que fuera subterapéutica para otra enfermedad. De manera alternativa, para un fármaco que es terapéutico en diferentes individuos o poblaciones a diferentes dosis, y está disponible en un intervalo de dosis, una dosis baja puede ser simplemente una dosis hacia el límite inferior de la eficacia terapéutica reconocida. Las enfermedades crónicas representan una realización tratable mediante las formulaciones y métodos de dosis bajas. Además, se podría usar una cantidad subterapéutica de un fármaco en combinación con otro u otros fármacos (ellos mismos en cantidades terapéuticas o subterapéuticas) para producir una formulación o tratamiento de combinación que se potencia, es decir, es más eficaz que los efectos esperados de la suma de los fármacos proporcionados por sí solos. Una dosis baja para el tratamiento de una indicación puede ser dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, quince, veinte, treinta, cuarenta, cincuenta veces, puede ser cien veces menor que la dosis terapéutica para una indicación diferente.

55 La frase "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o en la consecución de un resultado clínico.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas

de iones dipolares, etc.) que son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de sujetos sin una excesiva toxicidad, irritación, y respuesta alérgica, corresponden a una proporción razonable beneficio/riesgo, y son eficaces para su uso previsto.

El término "fármaco" se usa en la presente memoria de manera intercambiable con "compuesto" y "agente".

5 Tal como se usa en la presente memoria, una "poliamina" es cualquiera de un grupo de aminas alifáticas de cadena lineal derivadas biosintéticamente de aminoácidos; las poliaminas se revisan en Marton et al. (1995) *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.* 35:55-91. "Poliamina" significa en general una poliamina natural o una poliamina que se produce de manera natural en las células eucarióticas. Los ejemplos de poliaminas incluyen putrescina, espermidina, espermina y cadaverina.

10 Tal como se usa en la presente memoria, 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, la diamina putrescina. Los análogos de poliaminas pueden ser ramificados o sin ramificar, o incorporar restos cíclicos. Las poliaminas pueden comprender grupos amino primarios, secundarios, terciarios, o cuaternarios. En una realización, todos los átomos de nitrógeno de los análogos de poliaminas son independientemente grupos amino secundarios, terciarios, o cuaternarios, pero sin limitación. Los análogos de poliaminas pueden incluir grupos imina, amidina y guanidina en lugar de grupos amina. La expresión "análogo de poliamina" incluye los estereoisómeros, las sales y los derivados protegidos de los análogos de poliaminas.

Un "estereoisómero" es cualquier isómero óptico de un compuesto, que incluye enantiómeros y diastereómeros. A menos que se indique de otra manera, las fórmulas estructurales de los compuestos pretenden abarcar todos los estereoisómeros posibles.

Una "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" es un compuesto formado mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con elementos o grupos, que está compuesta de aniones y cationes, que normalmente se ioniza en agua; se forma una sal, por ejemplo, mediante la neutralización de un ácido con una base. Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitación, las sales de haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro, o yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, genticinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Se usa "derivado protegido" para referirse a un compuesto protegido con un grupo protector. "Grupo protector" se refiere a un grupo químico que exhibe las siguientes características: 1) reacciona de manera selectiva con la función deseada con un buen rendimiento (preferiblemente al menos un 80%, más preferiblemente al menos un 90%, más preferiblemente al menos un 95%, aún más preferiblemente al menos un 99%) para proporcionar un sustrato protegido que es estable en las reacciones previstas para las que se desea la protección; 2) es eliminable de manera selectiva del sustrato protegido para producir la función deseada; y 3) es eliminable con un buen rendimiento (preferiblemente al menos un 80%, más preferiblemente al menos un 90%, más preferiblemente al menos un 95%, aún más preferiblemente al menos un 99%) mediante reactivos compatibles con el/los otro(s) grupo(s) funcional(es) presente(s) o generado(s) en tales reacciones previstas. Los ejemplos de grupos protectores adecuados se pueden hallar en Greene et al. (1991) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Los grupos protectores ejemplares para la función amino incluyen, pero sin limitación, mesitilensulfonilo (MesSO₂), benciloxicarbonilo (CBz), t-butiloxicarbonilo (Boc), t-butildimetilsililo (TBDIMS), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), o grupos protectores fotolábiles adecuados tales como 6-nitroveratriloxi carbonilo (Nvoc).

El término "acilo," tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo -C(O)CH₃. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoilo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original por medio de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

El término "alqueno", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de enlaces dobles carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno [(-CH=CH-), (-C::C-)]. Los ejemplos de radicales alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique de otra manera, el término "alqueno" puede incluir grupos "alquenoileno".

El término "alcoxi", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil éter, en el que el término alquilo se define más adelante. Los ejemplos de radicales alquil éter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y similares.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquilo

comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se define en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término "alquileno", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno (-CH₂-). A menos que se especifique de otra manera, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".

El término "alquilamino", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular original por medio de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono- o dialquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

El término "alquinilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un enlace triple carbono-carbono unido en dos posiciones, tal como etinileno (-C:::C-, -C≡C-). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y similares. A menos que se especifique de otra manera, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

Los términos "amido" y "carbamoilo", tal como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe más adelante unido al resto molecular original por medio de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR'), con R y R' como se definen en la presente memoria o como se definen mediante los grupos designados "R" enumerados específicamente. El término "N-amido", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R')-, con R y R' como se definen en la presente memoria o como se definen mediante los grupos designados "R" enumerados específicamente. El término "acilamino", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido al resto original por medio de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino (CH₃C(O)NH-).

El término "amino", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en el que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar él mismo sustituido opcionalmente. Además, R y R' se pueden combinar para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

El término "arilo," tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en los que tales sistemas anulares policíclicos están condensados entre sí. El término "arilo" abarca los grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno, y fenantrilo.

El término "arilalquilo" o "aralquilo," tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular original por medio de un grupo alquilo. El término "carboxilo" o "carboxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o al anión "carboxilato" correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O-, en el que R se define como en la presente memoria. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR, en el que R se define como en la presente memoria.

El término "ciano", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.

El término "cicloalquilo," o, de manera alternativa, "carbociclo" o "alícíclico", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12 miembros anulares de átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema anular benzo-condensado que está sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria. En ciertas realizaciones, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico", tal como se usan en la presente memoria, pretenden incluir tanto sistemas anulares condensados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, como de tipo saturado o parcialmente insaturado multicíclico (multicentro). Este último tipo de isómero se ejemplifica en general mediante biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano, y biciclo[3,2,1]octano.

El término "halo", o "halógeno", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "heteroalquilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o sus combinaciones, completamente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres

heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede tener opcionalmente un sustituyente cuaternario. El/los heteroátomo(s) O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden estar en posiciones consecutivas, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros, o un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico condensado en el que al menos uno de los anillos condensados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, y N. En ciertas realizaciones, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también abarca grupos policíclicos condensados en los que anillos heterocíclicos están condensados con anillos arilo, en los que anillos heteroarilo están condensados con otros anillos heteroarilo, en los que anillos heteroarilo están condensados con anillos heterocicloalquilo, o en los que anillos heteroarilo están condensados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" y, de manera intercambiable, "heterociclo", tal como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo como miembro anular, en el que cada heteroátomo se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros anulares. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros anulares. En ciertas realizaciones, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros en cada anillo. En realizaciones adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir las sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros anulares de nitrógeno terciario, y sistemas anulares condensados carbocíclicos y benzo-condensados; además, ambos términos también incluyen los sistemas en los que un anillo heterociclo está condensado con un grupo arilo, como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos opcionalmente, a menos que se impida específicamente.

El término "inferior", tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, cuando no se define específicamente de otra manera, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "sulfonilo," tal como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Cualquier definición de la presente memoria se puede usar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de cola de cualquier definición tal es el que se une al resto original. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula original por medio de un grupo amido, y el término alcoxilquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula original por medio de un grupo alquilo.

Cuando se define que un grupo es "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo precedente puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "sustituido opcionalmente" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos, o una serie particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes se pueden unir entre sí para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico condensado de cinco, seis o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo formando metilendioxi o etilendioxi. Un grupo sustituido opcionalmente puede estar sin sustituir (p.ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), completamente sustituido (p.ej., $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (p.ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel

cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (p.ej., $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando los sustituyentes se enumeran sin calificación con respecto a la sustitución, se abarcan tanto las formas sustituidas como las formas sin sustituir. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se quiere decir específicamente la forma sustituida. Además, se pueden definir según sea necesario diferentes series de sustituyentes opcionales para un resto particular; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente tras la frase "sustituido opcionalmente con".

El término R o el término R', que aparece solo y sin una designación numérica, a menos que se defina de otra manera, se refiere a un resto seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente. Se debería entender que tales grupos R y R' están sustituidos opcionalmente como se define en la presente memoria. Tanto en caso de que un grupo R tenga una designación numérica como en caso de que no la tenga, se debería entender que cada grupo R, que incluye R, R' y Rⁿ en el que n=(1, 2, 3, ...n), cada sustituyente y cada término son independientes entre sí desde el punto de vista de la selección de un grupo. En caso de que cualquier variable, sustituyente o término (p.ej., arilo, heterociclo, R, etc.) aparezca más de una vez en una fórmula o una estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula original o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo escrito. Así, a modo de ejemplo solamente, un grupo asimétrico tal como $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ puede estar unido a la molécula original en el carbono o en el nitrógeno.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en la presente memoria. Estos centros se designan mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debería entender que la presente descripción abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, que incluyen las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los isómeros D y los isómeros L, y las mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales, o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos iniciales de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden preparar y resolver mediante métodos conocidos en la técnica. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma de isómeros geométricos. La presente descripción incluye los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas adecuadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros; esta descripción proporciona todos los isómeros tautoméricos. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en las formas sin solvatar, así como las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble, o triple, a menos que se especifique de otra manera. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que puede estar presente o ausente un enlace adicional en esa posición.

Un "macrófago" es una célula fagocítica, algunas están fijadas y otras circulan en el torrente sanguíneo. Los macrófagos son células reguladoras y efectoras de la respuesta inmunitaria. Estas células son susceptibles a la infección por virus. Tal como se usan en la presente memoria, los términos "macrófago" y "monocito" se usan de manera intercambiable, ya que se entiende que en la técnica el término "monocito" se usa a menudo para describir una célula mononuclear circulante que expresa el marcador CD14 de la superficie celular, y cuando está en un tejido esta célula también se clasifica como un macrófago.

Una "afección asociada a macrófagos" es una afección, trastorno, o indicación que está asociada a un nivel elevado o anormal de la proliferación o activación de macrófagos, en comparación con la(s) muestra(s) de control. Tales trastornos incluyen, pero sin limitación, demencia asociada al SIDA, enfermedad de Alzheimer (EA), Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) linfoma asociado al SIDA, linfoma folicular, micosis fungoide, linfomas de células T y células B con compartimentos de macrófagos significativos, degeneración macular asociada a la edad (DMAE), formas húmeda y seca, aterosclerosis, enfermedad renal tal como glomeruloesclerosis segmentaria focal, y glomerulonefropatía proliferativa de membrana, lupus, dermatitis psoriasisiforme, diarrea asociada al SIDA, enfermedad autoinmunitaria prelinfomatoide tal como LDAI (linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia), enfermedades virales por hepatitis crónica (HBV y HCV), neuropatía sensorial periférica asociada a infección por HIV o diabetes mellitus y enfermedades asociadas a herpesvirus tales como enfermedad de Castleman y sarcoma de Kaposi. En una realización, incluyen el cáncer de mama invasivo y el cáncer pancreático. Los términos "afección", "trastorno", y "enfermedad" se usan de manera intercambiable en la presente memoria. La "demencia asociada a macrófagos" es una demencia que se asocia a un nivel elevado o anormal de proliferación o activación de macrófagos en comparación con la(s) muestra(s) de control. Tales demencias incluyen, pero sin limitación, EA. Un trastorno, enfermedad o demencia asociada a macrófagos puede estar mediada por HIV o no mediada por HIV, o asociada a HIV o no asociada a HIV. Una enfermedad o demencia "no mediada por HIV" es una enfermedad o demencia que no está provocada por HIV, directamente o indirectamente. Una enfermedad o demencia "no asociada

a HIV" no está asociada normalmente o no es secundaria a la infección por HIV. Una enfermedad, demencia, o indicación "mediada por HIV" está provocada directamente o indirectamente por (y/o asociada a) la infección por HIV. Una enfermedad, demencia o indicación "asociada a HIV" se define en líneas más generales como asociada o secundaria en general a una infección por HIV; las enfermedades "mediadas por HIV", por ejemplo, se incluyen en las que se considera que están "asociadas a HIV". Las expresiones "neuropatía por HIV" y "neurodegeneración asociada al HIV" ("HAND") se pueden usar en la presente memoria de manera intercambiable. La demencia asociada al HIV también se puede usar de manera intercambiable con HAD, demencia por HIV, demencia del SIDA, complejo SIDA-demencia, ADC, y neuroSIDA.

Un "virus" es un organismo infeccioso microscópico que se reproduce dentro de las células vivas. Un virus consiste básicamente en un núcleo de un único ácido nucleico rodeado por un revestimiento de proteína, y tiene la capacidad de replicarse dentro de una célula viva. El término virus incluye los retrovirus, que son virus de ARN en los que el genoma viral es ARN, y lentivirus, una clasificación que describe un género de virus que contienen transcriptasa inversa.

El HIV es un retrovirus que provoca inmunodepresión en los seres humanos (enfermedad por HIV), y conduce a un complejo de enfermedades conocido como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). "Enfermedad por HIV" se refiere a un grupo bien reconocido de signos y síntomas en personas infectadas por un HIV.

"Carga viral" es una medida de la gravedad de una infección viral, y se puede estimar calculando la cantidad de virus en un fluido corporal o en células infectadas. La carga viral se puede emplear como marcador sustituto de la progresión de la enfermedad. La carga viral se mide en general mediante ensayos de PCR y bDNA, y se expresa en general como el número de copias de virus o equivalentes por mililitro. Por ejemplo, la "carga viral de HIV" se puede medir determinando el nivel del ARN de HIV (medido en copias por ml) detectable mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el plasma de un sujeto infectado por HIV.

Una reducción "clínicamente significativa" de la carga viral de HIV incluye una reducción mayor o igual a alrededor de un 80% (media unidad logarítmica) respecto de un valor inicial. De forma similar, una reducción "clínicamente significativa" del número de macrófagos sanguíneos CD14/CD16+ infectados por HIV incluye una reducción de al menos alrededor del 80% respecto de un valor inicial.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Ciertos compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zúrich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en el depósito de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles en ciertas situaciones, debido a que pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco original. Se pueden hacer biodisponibles, por ejemplo, mediante administración oral, mientras no se puede con el fármaco original. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas respecto del fármaco original. En la técnica se conoce una amplia diversidad de derivados de profármacos, tales como los basados 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 después se hidroliza metabólicamente hasta el ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. En la presente memoria se describen los compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, que incluyen las sales de adición de ácido. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición de ácido normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables pueden ser útiles en la preparación y la purificación del compuesto en cuestión. También se pueden formar sales de adición básicas, y pueden ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa de la preparación y la selección de sales, consúltese *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zúrich, Suiza, 2002).

La expresión "sal terapéuticamente aceptable", tal como se usa en la presente memoria, representa las sales o formas dipolares de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite, y terapéuticamente aceptables como se define en la presente memoria. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o por separado haciendo reaccionar el compuesto adecuado en forma de base libre con un ácido adecuado. 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, glutarato, gentisato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato,

propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato (p-tosilato), y undecanoato. Además, los grupos básicos de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden transformar en cuaternarios 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 mediante coordinación de los compuestos con un ión de metal alcalino o alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente descripción contempla las sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria, y similares.

Se pueden preparar sales de adición de base durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria atóxica tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanelilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitlohexilamina, 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.

Aunque puede ser posible que los compuestos descritos en la presente memoria se administren en forma del producto químico bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por lo tanto, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente memoria, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, amidas, o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente otro u otros ingredientes terapéuticos. El/los vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, vehículos, y excipientes muy conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica, p.ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden fabricar de cualquier manera que se conozca en la técnica, p.ej., por medio de procesos de mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

El agente - un análogo de poliamina, inhibidor de la biosíntesis de poliaminas, inhibidor del transporte de poliaminas, o agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa - también se puede administrar en combinación con una o más entidades. En una realización, la entidad es una entidad terapéutica, que incluye, pero sin limitación, un agente antiviral o antirretroviral, un esteroide u otro agente antiinflamatorio. En otra realización, la entidad es un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad eficaz de un agente que inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa, p.ej., en una célula o un sujeto, puede ser cualquier cantidad que sea suficiente para disminuir el nivel o la actividad de osteopontina, p.ej., en la célula o el sujeto, en general alrededor de un 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o más. En una realización, la cantidad eficaz de un agente es una cantidad que es suficiente para disminuir la actividad de osteopontina en un 70% o más. En otra realización, la cantidad eficaz de un agente es una cantidad que es suficiente para disminuir la actividad de osteopontina en un 80% o más. En otra realización, el agente inhibe la S-adenosil metionina descarboxilasa y la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para activar la adenosina desaminasa ("ADA").

La dosis óptima, la frecuencia de la administración, y la duración del tratamiento con el agente en un sujeto pueden variar de sujeto a sujeto, dependiendo de la enfermedad a tratar o del criterio de valoración clínico a alcanzar (por ejemplo, la disminución del nivel o la actividad de osteopontina, la inhibición de la infiltración de macrófagos en un tejido, o la mitigación del dolor), 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 un experto en la técnica. La dosis óptima y la duración del tratamiento se pueden determinar mejor monitorizando la respuesta del sujeto durante el transcurso del tratamiento. En ciertos casos, la administración de dosis mayores puede permitir una administración menos frecuente, y las dosis inferiores pueden requerir una administración más frecuente para alcanzar una mejora clínicamente significativa en la afección del sujeto. El/los agente(s) descrito(s) en la presente memoria se puede(n) administrar en forma de una única dosis o en múltiples dosis.

En general, una dosis terapéuticamente eficaz del agente de acuerdo con los presentes métodos será una o más dosis de alrededor de 10 a alrededor de 1100 mg/m². Los regímenes de dosis inferiores incluyen dosis de 10-200, 10-100, 10-50 y 20-200 mg/m². Los regímenes de dosis mayores incluyen 200-400, 250-500, 400-600, 500-800 600-1000 y 800-1100 mg/m². En una realización, los regímenes de dosis oscilan en 200-400 mg/m². En otra realización, los regímenes de dosis oscilan en 250-500 mg/m². En otra realización, los regímenes de dosis oscilan en 600-1000 mg/m². En ciertas realizaciones, el agente se administra diariamente, una vez a la semana, una vez cada dos

semanas, o una vez al mes. En una realización, se administra un régimen de dosis que oscila en 200-400 mg/m² una vez a la semana. En otra realización, se administra un régimen de dosis que oscila en 250-500 mg/m² una vez cada dos semanas.

5 Las dosis pueden ser constantes a lo largo del periodo de tratamiento completo, o se pueden incrementar o disminuir durante el transcurso del tratamiento. En una realización, el agente se administra una vez a la semana y comienza con la administración de 200 mg/m², y se incrementa hasta 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 todo el tratamiento con la administración de 250 mg/m². Las dosis del agente se pueden administrar durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas, al menos cuatro
10 semanas, al menos 6 semanas, o incluso al menos 8 semanas. El ajuste de la dosis del agente en estos intervalos para un sujeto particular se halla dentro de la experiencia del médico habitual.

El agente se puede administrar por medio de cualquier vía convencional usada normalmente para administrar un medicamento que incluye, pero sin limitación, las vías oral, parenteral (que incluye la 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 por medio de una inyección rápida o por medio de infusión; la infusión se puede realizar a lo largo de un periodo que oscila de menos de un minuto a varias horas, o continuamente. En ciertas realizaciones, un curso de tratamiento implicará la administración mediante una combinación de vías.
15

Por ejemplo, el agente se puede administrar por medio de una combinación de vías 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 por medio de la vía oral para mantenerlo en ese valor. En una realización adicional, se puede usar una combinación de administración oral e IV para mitigar el dolor en un paciente quirúrgico. El agente se puede administrar de manera pre-, peri-, y pos-quirúrgica mediante una combinación de vías IV y oral. En una realización, al paciente se le puede administrar o puede auto-administrarse el fármaco de manera oral antes de la cirugía, se le puede administrar el fármaco por medio de infusión IV durante la cirugía y justo después, y se le puede administrar después o puede auto-administrarse el fármaco de manera oral 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 por medio de infusión IV durante la cirugía y justo después, y se le puede administrar después o puede auto-administrarse el fármaco de manera oral después de la cirugía.
20
25
30

El agente se puede administrar como composición farmacéutica en una diversidad de formas que incluyen, pero sin limitación, líquidos, polvos, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, esprays y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir diversos aditivos farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero sin limitación, vehículos, excipientes, aglutinantes, estabilizantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes, diluyentes y/o soportes. Los ejemplos de excipientes y vehículos adecuados se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991). En ciertas realizaciones, el agente se puede administrar por medio de una infusión IV en una disolución acuosa de carbohidratos. El agente también se puede asociar a otra sustancia que facilite la administración del agente. Por ejemplo, el agente se puede asociar a liposomas. Los liposomas, a su vez, se pueden conjugar con sustancia(s) selectiva(s), tal(es) como receptores de IgGFc.
35

Las formulaciones de los compuestos descritos en la presente memoria adecuadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, y cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo se puede presentar también en forma de una inyección rápida, electuario o pasta.
40
45

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar de manera oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Se pueden hacer comprimidos mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Se pueden preparar comprimidos mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes, diluyentes inertes, o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden revestir opcionalmente o marcar con una muesca, y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo contenido en ellos. Todas las formulaciones para administración oral deberían estar en dosis adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. Para este fin se pueden usar disoluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilén glicol y/o dióxido
50
55
60

de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o de grageas para la identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

5 Los compuestos se pueden formular para administración parenteral por inyección, p.ej., por inyección rápida o por perfusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y se pueden almacenar en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua apirógena estéril, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

15 Las formulaciones para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas y no acuosas (oleosas) estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

20 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos se pueden formular también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, de manera subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

25 Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

30 Los compuestos se pueden formular además en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p.ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilén glicol, u otros glicéridos.

35 Ciertos compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar de manera tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente memoria externamente en la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entre significativamente en el torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, oído, o nariz. El ingrediente activo para administración tópica puede constituir, por ejemplo, del 0,001% al 10% p/p (en peso) de la formulación. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede constituir hasta un 10% p/p. En otras realizaciones, pueden constituir menos del 5% p/p. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede constituir del 2% p/p al 5% p/p. En otras realizaciones, puede constituir del 0,1% al 1% p/p de la formulación.

45 Para la administración mediante inhalación, los compuestos se pueden administrar de manera conveniente desde un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios adecuados de administración de un espray en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis se puede determinar proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. De manera alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos descritos en la presente memoria pueden tomar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o de tipo blíster desde los que se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

55 Las formulaciones en dosis unitarias ejemplares son las que contienen una dosis eficaz, tal como se cita más adelante en la presente memoria, o una fracción adecuada de la misma, del ingrediente activo.

- Los rellenos a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de rellenos, o diluyentes, incluyen, sin limitación, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina (CMC), celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, carbonato magnésico, óxido de magnesio, poloxámeros tales como poli(óxido de etileno), e hidroxipropil metil celulosa. Los rellenos pueden tener moléculas de disolvente complejadas, tal como en el caso en el que la lactosa usada es lactosa monohidrato. Los rellenos también pueden estar patentados, como en el caso del relleno PROSOLV® (disponible de JRS Pharma). PROSOLV es una celulosa microcristalina patentada, opcionalmente de alta densidad, silicificada compuesta de un 98% de celulosa microcristalina y un 2% de dióxido de silicio coloidal. La silicificación de la celulosa microcristalina se lleva a cabo mediante un proceso patentado, que da como resultado una asociación íntima entre el dióxido de silicio coloidal y la celulosa microcristalina. ProSolv está disponible en diferentes grados basados en el 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 sódico.
- Los disgregantes a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de disgregantes incluyen, sin limitación, glicolato de almidón sódico, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, povidona, crospovidona (polivinilpolipirrolidona), metil celulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropil celulosa de bajo grado de sustitución, almidón, almidón pregelatinizado, y alginato sódico.
- Los lubricantes a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de lubricantes incluyen, sin limitación, estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato magnésico, aceite mineral, polietilén glicol, benzoato sódico, lauril sulfato sódico, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, talco, y estearato de zinc.
- Los deslizantes a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de deslizantes incluyen, sin limitación, dióxido de silicio (SiO₂), talco, almidón de maíz, y poloxámeros. Los poloxámeros (o LUTROL®, disponible de BASF Corporation) son copolímeros en bloque A-B-A en los que el segmento A es un homopolímero de polietilén glicol hidrófilo y el segmento B es un homopolímero de polipropilén glicol hidrófobo.
- Los aglutinantes de comprimidos a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de aglutinantes de comprimidos incluyen, sin limitación, goma arábiga, ácido algínico, carbómero, carboximetil celulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, copolividona, metil celulosa, glucosa líquida, maltodextrina, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, alginato sódico, almidón, sacarosa, tragacanto, y zeína.
- Los ejemplos de tensioactivos incluyen, sin limitación, sulfonatos de alquilo y ácidos grasos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de bencetonio (HYAMINE® 1622, disponible de Lonza, Inc., Fairlawn, N.J.); DOCUSATE SODIUM® (disponible de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO); ésteres de ácidos grasos y sorbitán polioxietilénado (TWEEN®, disponible de ICI Americas Inc., Wilmington, DE; LIPOSORB® P-20, disponible de Lipochem Inc., Patterson NJ; CAPMUL® POE-0, disponible de Abitec Corp., Janesville, WI), monooleato sorbitán polioxietilénado (20) (TWEEN 80®, disponible de ICI Americas Inc., Wilmington, DE); y tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico sódico, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolcolina, lecitina, y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Tales materiales se pueden emplear de manera ventajosa para incrementar la tasa de disolución facilitando la humectación, y de ese modo se incrementa la concentración disuelta máxima, y también para inhibir la cristalización o la precipitación del fármaco interaccionando con el fármaco disuelto mediante mecanismos tales como complejación, formación de complejos de inclusión, formación de micelas o adsorción en la superficie del fármaco sólido.
- Los agentes complejantes de fármacos y solubilizantes a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro. Los ejemplos de agentes complejantes de fármacos o solubilizantes incluyen, sin limitación, los polietilén glicoles, cafeína, xanteno, ácido géntísico y ciclodextrinas.
- La adición de modificadores del pH, tales como ácidos, bases, o tampones también puede ser beneficiosa, retardando o incrementando la tasa de disolución de la composición, o, de manera alternativa, ayudando a mejorar la estabilidad química de la composición. Los modificadores del pH adecuados a usar en las composiciones de la presente memoria incluyen todos los actualmente conocidos y en uso, así como los desarrollados en el futuro.

Se debería entender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las formulaciones proporcionadas en la presente memoria pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, vehículos, y excipientes muy conocidos según sean adecuados y como se

entiende en la técnica; p.ej., Remington, anteriormente mencionado. Las composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de una manera que se conozca por sí misma, p.ej., por medio de procesos de mezcla convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

- 5 Los compuestos se pueden administrar de manera oral o por medio de inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es en general de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener de manera conveniente una cantidad de uno o más compuestos que sea eficaz a tal dosis, o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen 5 mg a 500 mg, normalmente alrededor de 10 mg a 200 mg.
- 10 La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto será responsabilidad del médico que lo atiende. El nivel de dosis específico para cualquier sujeto particular dependerá de una diversidad de factores que incluirán la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando, y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. La frecuencia de administración también se puede seleccionar o ajustar basándose en factores que incluyen los anteriores, así como la formulación del compuesto administrado. La administración se puede dar, por ejemplo: una vez al día, dos veces al día, tres o cuatro veces al día, cada dos días, cada semana, cada dos semanas, o cada mes; o en ciclos que comprenden un periodo de administración sostenida seguido de un periodo sin administración; o como sea necesario.
- 15
- 20 En ciertos casos, puede ser adecuado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria (o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco del mismo) en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un sujeto tras recibir uno de los compuestos de la presente memoria es hipertensión, puede ser adecuado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria se puede incrementar mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener solamente un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se incrementa el beneficio terapéutico total para el sujeto). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un sujeto se puede incrementar administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. A modo de ejemplo solamente, en un tratamiento de la neuropatía que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria, se puede obtener como resultado un beneficio terapéutico incrementado proporcionando también al sujeto otro agente terapéutico para la neuropatía. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio total experimentado por el sujeto puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos, o el sujeto puede experimentar un beneficio sinérgico.
- 25
- 30
- 35

En ciertas realizaciones, el otro agente terapéutico es un agente antiviral. En una realización, el agente antiviral es un agente antirretroviral, p.ej. inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleósido, inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleótido, inhibidores de transcriptasa inversa que no son de tipo nucleósido, inhibidores de proteasa, inhibidores de la entrada, inhibidores de integrasa o gp41, CXCR4, o inhibidores de gp120. Los ejemplos de inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleósido para el tratamiento de las infecciones por HIV incluyen amdoxovir, elvucitabina, alovudina, racivir (\pm -FTC), fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, zidovudina (AZT), didanosina (ddl), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), zalcitabina (ddC), emtricitabina (FTC), y abacavir (ABC). Los ejemplos de inhibidores de transcriptasa inversa de tipo nucleótido incluyen tenofovir (TDF) y adefovir. Los ejemplos de inhibidores de transcriptasa inversa que no son de tipo nucleósido 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, brecanavir, 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 integrasa de HIV incluyen curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico de ácido cafeico, derivados de éster fenetílico de 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. Los ejemplos de un inhibidor de gp41 incluyen enfuvirtida (ENF). Los ejemplos de un inhibidor de CXCR4 incluyen AMD-070. Los ejemplos de un inhibidor de gp120 incluyen BMS-488043.

40

45

50

55

En otra realización, el análogo de poliamina se administra de manera concurrente con una terapia antirretroviral sumamente activa (HAART), es decir, una combinación de un inhibidor de proteasa, un inhibidor de transcriptasa inversa que no es de tipo nucleósido y un inhibidor de transcriptasa inversa de tipo nucleósido, o una combinación de dos inhibidores de transcriptasa inversa que no son de tipo nucleósido y un inhibidor de transcriptasa inversa de tipo nucleósido. En general, el análogo de poliamina se puede administrar de manera simultánea o secuencial (es decir, antes o después) con la administración de los agentes antivirales o antirretrovirales. La administración de los agentes antivirales y antirretrovirales a los sujetos que lo necesitan se pueden realizar de acuerdo con regímenes y

60

dosis muy conocidos en la técnica.

En otras realizaciones, el agente antiviral es un agente que es capaz de reducir la carga viral de la inmunodeficiencia en las células T. Las células T, en particular las células T CD4+, también sirven como reservorio viral para los virus de la inmunodeficiencia, tales como HIV. Así, los tratamientos de combinación de análogos de poliaminas con agentes que reducen la carga viral de la inmunodeficiencia en las células T son especialmente deseables para limpiar o destruir los reservorios virales del virus de la inmunodeficiencia. Los agentes adecuados que reducen la carga viral de la inmunodeficiencia en las células T se revisan en Pierson et al. (Annu. Rev. Immunol. (2000), 18:665-708) e incluyen, sin limitación, citocinas activantes de células T, anticuerpos anti-CD3, y conjugados anti-CD45RO-toxina. Por ejemplo, se puede usar una citocina activante de células T tal como IL-2, IL-6, TNF- α , y dos o más combinaciones de las mismas 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 el uso en combinación incluyen bloqueantes de interleucina 1 (IL-1) tales como anakinra (Kineret), bloqueantes de la coestimulación de células T tales como abatacept (Orencia), bloqueantes de interleucina 6 (IL-6) tales como tocilizumab (un anticuerpo anti-receptor de IL-6; RoActemra, Actemra), anticuerpos monoclonales hacia células B tales como rituximab (Rituxan), y otros productos biológicos (p.ej. Ocrelizumab, Ofatumumab, Golimumab, y Certolizumab pegol).

En otras realizaciones, el otro agente terapéutico es un glucocorticoide o un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINEs incluyen derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, y oxaprozina; derivados de ácido acético tales como indometacina, sulindac, etodolac, y diclofenac; derivados de ácido enólico (oxicam) tales como piroxicam y meloxicam; derivados de ácido fenámico tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs) tales como celecoxib (Celebrex), rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, y etoricoxib.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente memoria) se pueden administrar en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar en una única forma unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, en forma de una única píldora o en forma de dos píldoras diferentes). Uno de los agentes terapéuticos se puede proporcionar en dosis múltiples, o se pueden proporcionar ambos en dosis múltiples. Si no es simultáneamente, el tiempo entre las dosis de los múltiples agentes terapéuticos puede ser cualquier duración de tiempo, que oscila de unos pocos minutos a cuatro semanas.

Así, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan métodos para el tratamiento de trastornos en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento, que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, opcionalmente en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. Las enfermedades específicas a tratar mediante los compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente memoria, individualmente o en combinación, incluyen, sin limitación: dolor; neuropatía; inflamación y trastornos relacionados; artritis; trastornos inflamatorios metabólicos; trastornos respiratorios; trastornos autoinmunitarios; trastornos neurológicos; y trastornos proliferativos, que incluyen cáncer y enfermedades no cancerosas.

Los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para tratar pacientes con dolor, que incluye neuropatía y/o dolor neuropático, y dolor inflamatorio. Las indicaciones del dolor incluyen, pero sin limitación, el tratamiento o la profilaxis del dolor quirúrgico o posquirúrgico para diversos procedimientos quirúrgicos que incluyen la amputación, cirugía poscardiaca, dolor dental/extracción dental, dolor causado por el cáncer, dolor muscular, mastalgia, dolor causado por lesiones dérmicas, lumbalgia, cefaleas 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 hiperalgnesia. El dolor puede ser somatogénico (nociceptivo o neuropático), agudo y/o crónico.

Las neuropatías periféricas que se pueden tratar con los compuestos descritos en la presente memoria incluyen mononeuropatías, mononeuropatías múltiples, y polineuropatías, que incluyen neuropatías axonales y desmielinizantes. Se incluyen tanto las neuropatías sensoriales como las motoras. La neuropatía o el dolor neuropático puede estar asociado a varias neuropatías periféricas de etiologías variables, que incluyen, pero sin limitación:

- 5
 - neuropatías inducidas por traumatismo, que incluyen las causadas por lesión física (tales como traumatismo contuso, abrasión o quemaduras) o estado patológico, daño físico en el cerebro, daño físico en la médula espinal o ictus asociado a daño cerebral; trastornos neurológicos relacionados con la neurodegeneración; y neuropatías posquirúrgicas y dolor neuropático (tales como a causa de resección tumoral, mastectomía y similares)
- neuropatías infecciosas y virales, que incluyen las causadas por la lepra, enfermedad de Lyme, un herpesvirus (y más en particular por un virus herpes zóster, que puede conducir a neuralgia postherpética), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, que puede conducir a neuropatía por HIV), o un virus de papiloma, o cualquier otro daño nervioso inducido por patógenos;
- 10
 - neuropatías inducidas por toxinas (que incluyen, pero sin limitación, neuropatías inducidas por alcoholismo, intoxicación por vitamina B6, intoxicación por hexacarbonos, amiodarona, cloranfenicol, disulfiram, isoniazida, oro, litio, metronidazol, misonidazol, nitrofurantoina);
- 15
 - neuropatías inducidas por fármacos, que incluyen la neuropatía inducida por fármacos terapéuticos, en particular a) neuropatías inducidas por quimioterapia provocadas por agentes antineoplásicos tales como taxol, taxotere, cisplatino, nocodazol, vincristina, vindesina y vinblastina, y b) neuropatías antivirales provocadas por agentes antivirales tales como ddl, DDC, d4T, foscarnet, dapsona, metronidazol e isoniazida);
- neuropatías inducidas por deficiencia de vitaminas, que incluyen aquellas que resultan de la deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina B6 y deficiencia de vitamina E);
- 20
 - neuropatía hereditaria (que incluye, pero sin limitación, ataxia de Friedreich, polineuropatía amiloide familiar, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry;
 - neuropatía diabética y neuropatía provocada por trastornos metabólicos tales como insuficiencia renal e hipotiroidismo;
 - neuropatía secundaria a infiltración tumoral,
- 25
 - neuropatías autoinmunitarias, que incluyen las que resultan del síndrome de Guillain-Barre, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, gammapatía monoclonal de importancia indeterminada y polineuropatía, y esclerosis múltiple;
- 30
 - 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 del miembro fantasma, dolor, síndromes de dolor regional complejo (que incluyen, pero sin limitación, 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 de manera alternativa como alodinia, dolor hiperalérgico, hiperalgesia térmica, o dolor fantasma. En otra realización, la neuropatía en cambio puede 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) págs. 343-9.

Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en el tratamiento o la prevención de la tolerancia a opiáceos en pacientes que necesitan analgésicos opiáceos prolongados, y la tolerancia a benzodiacepinas en pacientes que toman benzodiacepinas, y otros comportamientos adictivos, por ejemplo, la adicción a la nicotina, el alcoholismo y los trastornos alimentarios. Además, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento o la prevención de los síntomas de la abstinencia de drogas, por ejemplo, el tratamiento o la prevención de los síntomas de la abstinencia de la adicción a opiáceos, alcohol o tabaco.

Los compuestos descritos en la presente memoria son útiles en los métodos terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades o afecciones respiratorias, que incluyen los métodos terapéuticos útiles en medicina para la prevención y el tratamiento de 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 la bronquitis crónica con flujo normal de aire, 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 bronquiectasia, 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 pulmonar agudo, 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, septicemia, estado asmático, hipoxia, lesiones pulmonares hiperóxicas y lesión inducida por la inhalación de ciertos agentes perjudiciales, que incluye el tabaquismo, lo que conduce a complicaciones de las mismas tales como carcinoma de

pulmón.

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

Los trastornos autoinmunitarios se pueden mejorar mediante el tratamiento con los compuestos descritos en la presente memoria. Los trastornos autoinmunitarios incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dermatitis, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), encefalomiелitis autoinmune, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, esclerosis múltiple (EM), miastenia gravis, narcolepsia, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, 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 en la presente memoria pueden regular las células TH-17 (células T auxiliares que producen interleucina 17) o los niveles de IL-17.

Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar trastornos metabólicos que están asociados generalmente a una señalización inflamatoria exagerada, tal como resistencia a la insulina, diabetes (tipo I o tipo II), síndrome metabólico, esteatohepatitis no alcohólica, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, aterosclerosis y aneurisma aórtico.

Los compuestos descritos en la presente memoria también son útiles en el tratamiento de la lesión de órganos y tejidos asociada a quemaduras graves, septicemia, traumatismo, heridas e hipotensión inducida por hemorragia o resucitación, y también en enfermedades tales como las enfermedades vasculares, jaquecas, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes 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 tras una lesión, isquemias que incluyen isquemia de miocardio, isquemia cardiovascular e isquemia secundaria a paro cardíaco, y similares.

Los compuestos descritos en la presente memoria 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 las demencias corticales que incluyen la enfermedad de Alzheimer, daño del sistema nervioso central a consecuencia de ictus, isquemias que incluyen isquemia cerebral (isquemia focal, ictus trombótico e isquemia global (por ejemplo, secundaria a paro cardíaco)), y traumatismo. Los trastornos neurodegenerativos en los que es útil la inhibición del óxido nítrico incluyen la degeneración nerviosa o necrosis nerviosa en trastornos tales como hipoxia, hipoglucemia y epilepsia, y en casos de traumatismo del sistema nervioso central (SNC) (tal como lesión de la médula espinal y de la cabeza), convulsiones y toxicidad inducidas por oxígeno hiperbárico, demencia, p.ej., demencia presenil, 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 los vasos cerebrales, hipersensibilidad, trastornos del sueño, esquizofrenia, depresión, depresión u otros síntomas asociados al síndrome premenstrual (SPM) y ansiedad.

Otros trastornos o afecciones tratados de manera ventajosa mediante los compuestos descritos en la presente memoria incluyen la prevención o el tratamiento de enfermedades (hiper)proliferativas, especialmente cánceres, solos o en combinación con tratamientos de referencia, en especial los agentes dirigidos al crecimiento tumoral restableciendo la maquinaria apoptótica anormal en las células malignas. Las neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas que se pueden tratar o prevenir incluyen, pero sin limitación, mieloma múltiple, leucemias agudas y crónicas, que incluyen la leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mielógena crónica (LMC), linfomas, que incluyen el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (de grado bajo, intermedio y alto), así como tumores sólidos y neoplasias malignas 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 se da con la radioterapia. Los presentes compuestos y métodos se pueden usar para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, que incluyen los que tienen poliposis adenomatosa familiar (PAF). Además, los presentes compuestos y métodos se pueden usar para prevenir que se formen pólipos en los pacientes con riesgo de PAF. Los trastornos proliferativos no cancerosos incluyen además psoriasis, eccema y dermatitis.

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

Los compuestos descritos en la presente memoria 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 la inflamación y el dolor asociados a 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.

10 Los presentes compuestos también se pueden usar en co-terapias, parcial o completamente, en lugar de otras terapias antiinflamatorias convencionales, tal como junto a esteroides, AINEs, inhibidores selectivos de COX-2, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de LTB₄ e inhibidores de LTA₄ hidrolasa. Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden usar para prevenir el daño tisular cuando se combinan terapéuticamente con agentes antibacterianos o antivirales.

15 Se ha demostrado que se puede regular la osteopontina ("OPN") regulando AMD-I, la biosíntesis de poliaminas, adenosina o una ruta que contiene AMD-I o adenosina. La osteopontina, también conocida como fosfoproteína secretada 1 ("SPP1"), marcador de activación de linfocitos T temprano ("Eta-I"), sialoproteína I o 44K BPP (fosfoproteína ósea), es una fosfoproteína glicosilada hallada en plasma, otros fluidos corporales, y matrices extracelulares. La proteína está compuesta de aproximadamente 300 residuos de aminoácidos, y tiene alrededor de
20 30 residuos de carbohidratos, que incluyen 10 residuos de ácido siálico, unidos a ella. OPN es una proteína ácida que exhibe una elevada homología de aminoácidos entre especies (p.ej., ratón, rata, ser humano y cerdo), con varios elementos conservados que incluyen un tramo de 7 a 9 residuos de Asp o Glu.

La osteopontina se biosintetiza en una diversidad de tipos de tejidos, que incluye los preosteoblastos, osteoblastos, osteocitos, células extraóseas del oído interno, cerebro, riñón, decidua, placenta, odontoblastos, algunas células de
25 la médula ósea, condrocitos hipertróficos, macrófagos, músculo liso y células endoteliales. En el hueso, la proteína se produce principalmente en las células del linaje osteoblástico, y se deposita en la matriz mineralizada. Es abundante en la matriz mineral ósea y acelera la regeneración ósea y la remodelación. La osteopontina es una proteína multifuncional con capacidad de unirse a varias proteínas, que incluyen las proteínas integrinas y las variantes de la proteína CD44.

30 La osteopontina está asociada, y desempeña un papel, en la regulación y la progresión de muchas enfermedades. Se sabe que OPN se incrementa en varios trastornos autoinmunitarios y se sobreexpresa en una diversidad de cánceres. Los niveles plasmáticos de OPN también se elevan en individuos con una enfermedad arterial coronaria, y se hallan niveles elevados de OPN en el líquido sinovial de individuos con artritis reumatoide. La modulación de OPN puede conferir, por tanto, beneficios terapéuticos significativos a los sujetos que tienen estas afecciones. Por lo tanto, en la presente memoria se describe un método para modular los niveles de OPN en un sujeto, que comprende
35 administrar al sujeto una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria, p.ej., MGBG, suficiente para modular OPN. Tal modulación puede ser de la OPN de todo el cuerpo o del plasma, o puede ser de la OPN de un órgano o tejido objetivo. En ciertas realizaciones, dicha modulación es descendente, es decir, conduce a niveles reducidos de OPN o a una actividad reducida de OPN.

40 Además, MGBG se ha examinado en HIV y afecciones crónicas y progresivas relacionadas, tales como neuropatía por HIV y demencia por HIV. En el caso del HIV y los trastornos y complicaciones relacionadas, los análogos de poliaminas o los inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, tales como MGBG, pueden funcionar por medio de un mecanismo adicional. El HIV es un retrovirus de ARN, que tras la infección eficaz de una célula hospedadora, transcribe inversamente su ARN genómico hasta ADN, que después, en forma bicatenaria, se integra en las células
45 hospedadoras susceptibles. Los objetivos principales de la infección *in vivo* son las células T que expresan CD4 y los macrófagos. Mientras las células T, tras la activación del ADN de HIV hasta una forma de ARN infecciosa, en general mueren, los macrófagos que expresan el virus persisten tras la infección y sirven probablemente como reservorio de ADN de HIV a largo plazo *in vivo*.

Varios estudios han confirmado la naturaleza duradera de los macrófagos infectados por HIV *in vivo*, y las consecuencias para los sujetos con afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA. Al menos un estudio sobre el reservorio de HIV ha proporcionado estimaciones de semividas de 4 años para los macrófagos sanguíneos infectados, y menos de 2 años para las células T infectadas. Ambos valores ayudan a explicar la razón del fracaso de la terapia antirretroviral sumamente activa (HAART) en la eliminación del virus *in vivo*. Además, los estudios sobre la secuencia de ADN del HIV *in vivo* demostraron que en los sujetos con carga viral plasmática negativa para HIV con HAART, la replicación del HIV siguió dándose *in vivo* dentro de los macrófagos, pero no en las células T. Por lo tanto, el reservorio más duradero del HIV *in vivo* es el macrófago. Además, un estudio demostró que la forma ancestral de HIV *in vivo* en un sujeto que murió de demencia relacionada con el SIDA residió en los macrófagos en la membrana externa que cubre el cerebro (capa meníngea). Las secuencias virales presentes en este reservorio duradero dieron lugar a todas las secuencias que residen en otras porciones del cerebro, así como las vesículas
55 seminales y los nódulos linfáticos localizados periféricamente. Otro estudio ha sugerido un mecanismo para la
60

naturaleza duradera de los macrófagos infectados por HIV. Este estudio cartografió los sitios de inserción en el ADN del HIV en los macrófagos en tejidos de sujetos con SIDA en fase tardía. Todos los sitios de inserción estuvieron en genes cerca de loci genéticos de activación que, si se activasen por medio de un proceso de inserción del HIV, mantendrían a los macrófagos infectados en un estado persistentemente activado y básicamente inmortal.

- 5 De manera ideal, los fármacos seleccionarían como objetivo solamente los macrófagos infectados por HIV y evitarían los macrófagos normales. De hecho, se ha demostrado que en los sujetos con demencia del SIDA los macrófagos infectados expresan CD14 y CD16, y niveles elevados del marcador de activación, HLA-DR, así como el marcador de proliferación, antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA). Los análogos de poliaminas y los inhibidores de la biosíntesis de poliaminas, tales como MGBG, se pueden usar para disminuir la carga proviral en un sujeto destruyendo los macrófagos que actúan como reservorios provirales.

Se proporcionan realizaciones ejemplares de los presentes métodos en los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención y para ayudar a alguien de experiencia habitual en el uso de la misma, y no se deben considerar limitantes del alcance de la invención.

Ensayos de Actividad Oral de MGBG

- 15 Se usan las siguientes abreviaturas habituales para representar los parámetros farmacocinéticos asociados.

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

ABC_{0-12} Área bajo la curva entre el momento de la dosis y el punto temporal de 12 h

- 20 ABC_{0-24} Área bajo la curva entre el momento de la dosis y el punto temporal de 24 h

F Fracción disponible (biodisponibilidad):

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

Cl_{obs} Aclaramiento observado

V_{ssObs} Volumen de distribución en el estado estacionario.

- 25 V_d Volumen de distribución (a menudo usado con oral)

Cl/F_{obs} Aclaramiento corporal total aparente en función de la biodisponibilidad

$t_{1/2}$ Semivida terminal (HL_{λ_z})

C_{max} La concentración máxima observada

T_{max} El tiempo en el que se dio C_{max}

- 30 Dosis Única en Macaco Rhesus

Dos grupos de tres monos rhesus macho se sometieron a ayuno durante la noche antes de administrarles el artículo de ensayo, MGBG, en forma de una única dosis intravenosa en inyección rápida de 1 mg/kg (Grupo 1) o una única dosis oral mediante sonda de 10 mg/kg (Grupo 2). El análisis de la formulación de la dosis verificó que las disoluciones de las dosis administradas estuvieron dentro del 14% de las concentraciones objetivo de 1 y 10 mg/kg para los grupos 1 y 2, respectivamente.

- 35 Se recogieron muestras de sangre en tubos que contenían heparina de litio de la vena/arteria femoral (aproximadamente 1,0 mL) para la medida de la concentración plasmática de MGBG de todos los animales a los que se administró la dosis intravenosa antes de la administración y a aproximadamente $T=0,083$ (5 min), 0,25 (15 min), 0,5 (30 min), 1, 2, 4, 8, y 24 horas tras la administración. Se recogieron muestras de sangre para la medida de la concentración plasmática de MGBG de todos los animales a los que se administró la dosis oral antes de la administración a aproximadamente $T=1, 2, 4, 8, 12, 24,$ y 36 horas tras la administración. También se impidió la alimentación a lo largo de las primeras cuatro horas de recogida de muestras de sangre.

Las muestras se centrifugaron en condiciones refrigeradas tras la finalización de la recogida de muestras a cada intervalo. El plasma resultante se separó y se almacenó congelado a aproximadamente -70 °C hasta el análisis.

- 45 Se llevó a cabo el análisis FC en los perfiles individuales de concentración plasmática-tiempo para MGBG mediante el uso de la aproximación no compartimental de WinNonlin (regla trapezoidal lineal para los cálculos del ABC). Se usaron los valores de dosis nominales y los tiempos de muestreo para los cálculos. Todas las medidas de concentración plasmática de MGBG informadas como ILC ($< 2,51$ ng/mL) se igualaron a cero para el análisis. Tras la administración IV y PO de MGBG, se calcularon los parámetros de disposición FC plasmática mediante el uso de los

criterios de selección por defecto de WinNonlin para la selección de la Lambda Z.

Se observaron indicios de exposición a MGBG plasmática sistémica en todos los puntos temporales del plasma recogido tras la administración IV y PO de MGBG. Se observó hemólisis en un animal del Grupo 1 en un único punto temporal, que puede haber afectado negativamente al análisis de la concentración plasmática de MGBG para este animal. Por lo tanto, se usó un análisis bicompartimental dependiente del modelo para calcular la biodisponibilidad.

Dosis Única en Perro

Dos grupos de tres perros Beagle macho que pesaban 9,0-10,7 kg y tenían una edad de 8-30 meses se sometieron a ayuno durante la noche antes de administrarles el artículo de ensayo, MGBG, en forma de una única dosis intravenosa en inyección rápida de 1 mg/kg (Grupo 1) o una única dosis oral mediante sonda de 10 mg/kg (Grupo 2). El análisis de la formulación de la dosis verificó que las disoluciones de las dosis administradas estuvieron dentro del 17% de las concentraciones objetivo de 1 y 10 mg/kg para los grupos 1 y 2, respectivamente.

Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 2,0 mL) para la medida de la concentración plasmática de MGBG de todos los animales a los que se administró la dosis intravenosa antes de la administración y a aproximadamente T=0,083 (5 min), 0,25 (15 min), 0,5 (30 min), 1, 2, 4, 8, y 24 horas tras la administración. Se usó un procedimiento similar con los animales a los que se administró la dosis de manera oral, excepto porque la recogida tuvo lugar a T=1, 2, 4, 8, 12, 24, y 36 horas tras la administración. Las muestras se centrifugaron en condiciones refrigeradas tras la finalización de la recogida de muestras a cada intervalo. El plasma resultante se separó y se almacenó congelado a aproximadamente -70 °C hasta el análisis.

El análisis se llevó a cabo mediante LC/MS/MS, y se calcularon los parámetros de disposición FC plasmática mediante el uso de las cinco últimas concentraciones plasmáticas para la administración IV (1-24 h) y PO (4-36 h) para la selección de la Lambda Z. Debido a la variabilidad inter-animal y los datos limitados de la fase terminal, estos resultados se deberían interpretar con cautela.

No hubo hallazgos clínicamente anormales tras la administración IV u oral. Se observó una exposición sistémica en todos los puntos temporales.

Dosis Única en Rata

A dieciocho ratas Sprague Dawley macho (Charles River) que pesaban 217-263 g y tenían una edad de 8-9 semanas se les administró el artículo de ensayo, MGBG, en forma de una única dosis intravenosa en inyección rápida de 1 mg/kg (Grupo 1) o una única dosis oral mediante sonda de 10 mg/kg. Se sacrificó una cohorte de tres animales por medio de anestesia mediante inhalación de CO₂ tras la recogida final de sangre a T = 2, 4, 12, 24, 36, y 48 horas tras la dosis. El análisis de la formulación de la dosis verificó que las disoluciones de las dosis administradas estuvieron dentro del 17% de la concentración seleccionada como objetivo de 10 mg/kg.

El análisis se llevó a cabo mediante LC/MS/MS. Se llevaron a cabo análisis farmacocinéticos sobre la concentración plasmática media de MGBG frente a los datos de tiempo mediante el uso de la aproximación no compartimental de WinNonlin (regla trapezoidal lineal para los cálculos del ABC). Se usó la herramienta de muestreo disperso de WinNonlin para los cálculos FC. Todas las muestras informadas como ILC (Inferior al Límite de Cuantificación, en plasma 2,50 ng/mL) se cambiaron a 0,00 ng/mL para el análisis. El análisis de la formulación de la dosis reveló que las disoluciones estuvieron dentro del 15% de la concentración de dosis seleccionada como objetivo de 10 mg/kg.

No se observaron hallazgos clínicos anormales tras la administración. Una única administración PO de 10 mg/kg de MGBG dio como resultado indicios de niveles medibles de MGBG en plasma en el punto temporal de 12 horas; más allá de ese punto, ciertas muestras comenzaron a dar medidas ILC.

Dosis Única en Ratón

A veinticuatro ratones DBA/1 macho que pesaban 19,5-24,7 g y tenían una edad de 7-9 semanas se les administró el artículo de ensayo, MGBG, en forma de una única dosis intravenosa en inyección rápida por medio de una vena lateral de la cola de 1 mg/kg (Grupo 1, n = 12) o una única dosis oral mediante sonda de 10 mg/kg (Grupo 2, n = 12). Cada grupo de dosis consistió en 4 cohortes de 3 animales cada una. Se tomaron muestras del grupo 1 a los 5, 15, y 30 minutos tras la administración; y 1, 2, 4, 8, y 24 horas tras la administración. Se tomaron muestras del grupo 2 a las 1, 2, 4, 8, 12, 24, y 36 horas tras la administración. Comenzando con el primer punto temporal, se tomaron muestras de una cohorte nueva en cada punto temporal sucesivo hasta el punto temporal de 1 hora (Grupo 1) o 12 horas (Grupo 2). El orden de la toma de muestras entre las cohortes se repitió para los puntos temporales posteriores (a ciertas cohortes se les puede haber extraído sangre solamente una vez). La segunda extracción de sangre para cada cohorte fue terminal. Los animales se sacrificaron por medio de anestesia mediante inhalación de CO₂ tras la recogida final de sangre.

Las muestras se centrifugaron en condiciones refrigeradas tras la finalización de la recogida de muestras a cada intervalo. El plasma resultante se separó y se almacenó congelado a aproximadamente -70 °C hasta el análisis. El análisis se llevó a cabo mediante LC/MS/MS. Se llevaron a cabo análisis farmacocinéticos sobre la concentración

plasmática media de MGBG frente a los datos de tiempo mediante el uso de la aproximación no compartimental de WinNonlin (regla trapezoidal lineal para los cálculos del ABC). Se usó la herramienta de muestreo disperso de WinNonlin para los cálculos FC. El análisis de la formulación de la dosis reveló que las formulaciones IV y PO estuvieron dentro del 15% de sus concentraciones seleccionadas como objetivo.

- 5 No se observaron hallazgos clínicos anormales tras la administración. Se observaron indicios de exposición a MGBG plasmática sistémica en todos los puntos temporales del plasma recogido tras la administración IV y PO de MGBG.

Los resultados de los ensayos anteriores se muestran a continuación en las Tablas 2 y 3. Los valores informados son la media en los grupos de tratamiento sin la desviación estándar.

Tabla 2

IV	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	Cl_{obs} (mL/min/kg)	V_{SSobs} (L/kg)	ABC (h*ng/mL)
rhesus	30,8	0,139	757	13,7	13,2	1660
rata	17,4	0,083	684	13,4	15,4	1250
ratón	13	0,083	181	49,6	38,3	336
perro	15,8	0,083	1180	13,7	14,6	1410

10

Tabla 3

ORAL	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	ABC (h*ng/mL)	Cl_{obs} (mL/min/kg)	V_d (L/kg)	F %
rhesus	24,2	3,33	192	4240	6,63	13,2	35,0%
rata	28,1	4,67	55,8	1280**	3,18	15,4	11,6%
ratón	11,8	1	106	1420	6,68	38,3	44,3%
perro	15,5	1	616	6290	8,29	14,6	49,0%

15

En la Tabla 2 anterior, el doble asterisco indica que el ABC de rata informado es el ABC_{all} , calculado desde el tiempo cero hasta el tiempo de la medida de la última concentración plasmática. Cada uno de estos valores conlleva la advertencia de que las medidas terminales están sujetas a diferentes métodos de extrapolación.

ESTUDIO FARMACOCINÉTICO Y DE TOLERABILIDAD EN RATA MULTI-DOSIS

20

El propósito de este estudio fue determinar las propiedades farmacocinéticas (FC) y la tolerabilidad de MGBG en ratas. Además, se evaluó la recuperación de cualquier efecto tóxico tras un periodo sin administración de siete días. La tolerabilidad se demostró en animales tratados con artículo de ensayo mediante cambios en el peso corporal similares al grupo de control, y la ausencia de observaciones clínicas adversas.

25

A tres animales por grupo de ratas Sprague Dawley (CD® IGS, Charles River) macho que tenían una edad de 7-9 semanas y que pesaban 222,7-252,0 g se les administró mediante sonda oral (PO), dos veces al día, 10, 20, o 30 mg/kg/dosis (20, 40, o 60 mg/kg/día) durante siete días consecutivos. Después se aplicó un periodo de lavado de siete días. Se recogieron aproximadamente 200 μ L de sangre completa de la vena de la cola de todos los animales de los Grupos 5, 6, y 7 a seis (Día 1), siete (Día 7), o un (Días 9 a 15) punto(s) temporal(es), respectivamente. Las muestras de sangre completa se recogieron en un tubo Microtainer de heparina litio y se procesaron hasta plasma mediante centrifugación. El plasma se congeló a -70 °C. Se llevaron a cabo los análisis farmacocinéticos sobre la concentración plasmática de animales individuales frente a los datos de tiempo para MGBG mediante el uso de WinNonlin (regla trapezoidal lineal para los cálculos del ABC). Se usaron los valores de dosis nominales y los tiempos de muestreo para los cálculos. Para el Día de Estudio 7, se usaron los valores informados para las concentraciones de MGBG a tiempo cero en los cálculos de ABC. No se informaron los parámetros de disposición del Día de Estudio 1, debido a la falta de datos suficientes de la fase terminal para caracterizar adecuadamente estos parámetros. Tras la administración PO de MGBG en el Día de Estudio 7, se calcularon los parámetros de disposición FC plasmática a las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la segunda dosis administrada (T=12-192 h) mediante el uso de los criterios de selección por defecto de WinNonlin para la selección de la Lambda Z, la constante de velocidad de eliminación, en las que se basaron la semivida, ABC_{INFobs} , y Cl/F_{obs} ; se observó una variabilidad inter-animal.

35

Las muestras de plasma recogidas de los animales tratados con el artículo de ensayo en el Día 1 y el Día 7 se

5 sometieron a bioanálisis, y confirmaron la exposición sistémica al artículo de ensayo en todos los puntos temporales. A lo largo del intervalo de dosis evaluado, los valores de T_{max} dependieron de la dosis y oscilaron de 3,33 a 14,0 h, y la absorción indicada fue ligeramente retrasada en el Día de Estudio 7 en comparación con el Día de Estudio 1. La exposición sistémica (tal como se determinó mediante C_{max} y ABC_{all}) se incrementó al incrementar la dosis, y el incremento de ambos parámetros fue ligeramente menor que proporcional a la dosis en cada intervalo de evaluación. La administración PO repetida dos veces al día de MGBG se asoció a incrementos de 3,77, 4,03, y 3,68 veces de los valores medios de ABC_{all} en comparación con el Día de Estudio 1 para los grupos de dosis de 20, 40, y 60 mg/kg/día, respectivamente. En el Día de Estudio 7, se observaron indicios de disposiciones dependientes de la dosis para Cl/F_{obs} y la semivida de eliminación, ya que los valores medios de los parámetros para Cl/F_{obs} y la semivida de eliminación se incrementaron y disminuyeron, respectivamente, con los niveles de dosis crecientes.

15 Se observaron diferencias entre el grupo de control y el grupo de dosis de 60 mg/kg/día para unos cuantos parámetros hematológicos (recuento y porcentaje inferior de reticulocitos) y algunos parámetros químicos en suero (p.ej., cambios en la osmolalidad y los electrolitos coherentes con una ligera deshidratación). Sin embargo, no se consideró que estos cambios fueran adversos, ya que no coincidieron con otros signos de toxicidad manifiesta, y se demostró que los cambios de la química del suero fueron reversibles. No se observaron lesiones macroscópicas o microscópicas en los animales tratados con el artículo de ensayo en el sacrificio terminal, y no se observaron lesiones macroscópicas en los animales tratados con el artículo de ensayo en el periodo de recuperación antes del sacrificio.

20 Basándose en los hallazgos de este estudio exploratorio, el nivel de efectos adversos no observables (NOAEL) para MGBG administrada mediante sonda PO dos veces al día durante siete días consecutivos a ratas Sprague Dawley macho es de 30 mg/kg/dosis (60 mg/kg/día).

Tabla 4

Dosis PO Día 1 (mg/kg/día)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ABC (h*ng/mL)	ABC_{0-12} (h*ng/mL)	ABC_{0-24} (h*ng/mL)	Cl/F_{obs}
20	124	10	NC	773	1750	NC
40	175	7,33	NC	1380	2980	NC
60	296	3,33	NC	2170	4380	NC

Tabla 5

Dosis PO Día 7 (mg/kg/día)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	ABC (h*ng/mL)	ABC_{0-12} (h*ng/mL)	ABC_{0-24} (h*ng/mL)	Cl/F_{obs}
20	117	14	7930	1030	2190	24,3
40	194	9,33	13700	1800	3690	28,2
60	337	7,33	17100	3130	6040	35,8

25

GRADUACIÓN ALOMÉTRICA Y EFICACIA HUMANA PREDICHA

30 Se empleó la graduación alométrica multi-especie basada en los parámetros farmacocinéticos descritos en las Tablas 2 y 3 para calcular los parámetros farmacocinéticos predichos en seres humanos según métodos conocidos en la técnica. Véase, p.ej., Ings RM, "Interspecies scaling and comparisons in drug development and toxicokinetics", *Xenobiotica*, nov. de 1990;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 proporcionan a continuación en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6

IV	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
Basado en Ratón, Rata, Perro, Rhesus	13,4	7,7	9,0
Basado en Ratón, Perro, Rhesus	13,3	7,9	9,1

Tabla 7

ORAL	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{SS} (L/kg)
Basado en Ratón, Rata, Perro, Rhesus	23,3	21,0	42,4
Basado en Ratón, Perro, Rhesus	23,0	20,9	41,6

En los modelos murinos de edema de la pata inducido por carragenano y de hiperalgesia, la dosis eficaz superior de MGBG es 30 mg/kg PO BID (lo que totaliza 60 mg/kg/día). Basándose en este paradigma de dosificación en ratones, se pueden usar al menos dos métodos para estimar la dosificación equivalente en seres humanos.

El primer método se basa en la normalización del área de la superficie corporal (ASC) (descrito en Reagen-Shaw et al. (2007) FASEB J. 22, 659-661), ya que los autores indican que el ASC se correlaciona bien entre especies para diversos parámetros biológicos, que incluyen la tasa metabólica basal, el volumen sanguíneo, el gasto calórico, niveles plasmáticos de proteínas, y la función renal. Mediante el uso de 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 se basó más directamente en la graduación alométrica. Se modelizaron los datos de un estudio farmacocinético de MGBG que consistió en una dosis oral de 10 mg/kg en ratones en una simulación para determinar el valor teórico de ABC_{INF} para un régimen de dosificación de 30 mg/kg PO BID, que fue 9050 h*ng/mL. A continuación, se usaron los valores de aclaramiento humanos predichos, tal como se determinaron mediante graduación alométrica de una única especie y de múltiples especies para estimar las dosis que probablemente producirían una exposición en seres humanos (ABC_{INF}) similar a la de 60 mg/kg/día en ratones. Mediante el uso de graduación alométrica de una única especie y un intervalo de valores de aclaramiento predichos en humanos, una dosis equivalente en humanos estaría en el intervalo de 1,73 mg/kg/día a 4,51 mg/kg/día. Mediante el uso de la graduación alométrica de múltiples especies, la dosis equivalente predicha en humanos es de alrededor de 4,2 mg/kg/día.

En los modelos murinos de carragenano, también se observó una eficacia de MGBG a dosis inferiores, 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.

Se suele suponer que el peso corporal medio de un hombre normal es de 70 kg. Por tanto, se pueden estimar que las dosis diarias basadas en las predicciones anteriores oscilan de alrededor de 25 mg/día a alrededor de 350 mg/día.

La dosis adecuada depende, por supuesto, de varios factores. El paciente puede pesar mucho más o mucho menos, o puede ser mujer, anciano, o menor de edad, lo que requeriría una dosis mayor o menor. El paciente puede exhibir un perfil metabólico farmacológico que podría aconsejar una dosis mayor o menor, tal como un bajo nivel de expresión o actividad de enzimas metabolizantes, tales como citocromos P450 (CYPs). Este bajo nivel de expresión o 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 prácticamente todos los CYPs) es responsable de que algunas poblaciones sean "deficientes" en comparación con la población general, lo que conduce a un fenotipo "poco metabolizador", que requiere una dosis menor. Además, la exposición a un agente infeccioso o xenobiótico puede provocar la represión de la expresión de CYP o la inhibición de los CYPs existentes. De manera alternativa, el paciente puede estar físicamente débil, lesionado, o inmunodeprimido, todo lo cual podría aconsejar una dosis menor. El paciente puede estar tomando otros diversos fármacos que compiten con los sistemas metabólicos (lo que incluye los CYPs tal como se discutió anteriormente) por la eliminación; este efecto polifarmacéutico muy conocido puede requerir una dosis menor. 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 igual que la dosis para otra, y un caso grave, crónico, o grave por otra parte puede requerir una dosis mayor. Sin embargo, un caso crónico también puede requerir una dosis menor administrada a lo largo de un periodo de tiempo más largo, o incluso indefinido. Todo esto se discute a modo de ejemplo para ilustrar la variabilidad de la dosificación ideal; la selección de un intervalo de dosificación adecuado para una enfermedad, población, o individuo se halla dentro de la capacidad del técnico experto.

Con estos factores en mente, debería ser evidente que es posible que la dosis humana diaria pueda ser tan baja como 1 mg/día, y tan alta como 1 g/día. En ciertas realizaciones, la dosis humana puede oscilar: 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 humana puede oscilar: 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 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, 240 o 350 mg/día.

En ciertas realizaciones, la dosis humana puede ser 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 275 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 300 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 305 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 310 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 315 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 320 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 325 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 330 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 335 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 340 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 345 mg/día. En otra realización, la dosis puede ser 350 mg/día.

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

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

15 ENSAYOS CON CARRAGENANO *IN VIVO*

Ensayo en la Pata con Carragenano de Edema e Hiperalgnesia

La inyección de carragenano de manera subcutánea en la pata posterior de una rata o ratón induce una fuerte inflamación y dolor. La respuesta inflamatoria comienza 1-2 hrs tras la inyección de carragenano, y persiste durante al menos cinco horas tras la inoculación. Además, la pata posterior inflamada del animal es sensible a estímulos nocivos (hiperalgesia) o inocuos (alodinia), en comparación con la pata posterior contralateral. Los compuestos se pueden evaluar en este modelo con respecto a la actividad anti-hiperalgésica y anti-inflamatoria. Un incremento general del umbral o tiempo de respuesta tras la administración del fármaco sugiere una eficacia analgésica. Una disminución general de la hinchazón de la pata tras la administración del fármaco sugiere una eficacia anti-inflamatoria. Es posible que algunos compuestos afecten a la pata inflamada y no afecten a las respuestas de la pata contralateral.

Las realizaciones del ensayo de edema de la pata con carragenano se llevan a cabo con materiales, reactivos y procedimientos básicamente como se describe en Winter, et al., (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)). Se han desarrollado realizaciones profilácticas y terapéuticas, y se conocen en la técnica. Los animales se evalúan con respecto a su sensibilidad a estímulos nocivos (presión puntual en la pata, ensayo plantar) o inocuos (placa fría, filamentos de von Frey). En el siguiente protocolo se usaron ratones.

Animales, compuestos, y dosificación. Se usaron ratones Swiss Webster macho sanos y jóvenes en los que la variación de peso no superó $\pm 20\%$ de la media para el estudio. Los animales se dividieron en cuatro grupos de cuarenta, y a cada grupo se le administró mediante sonda oral MGBG (BID, 12 horas de separación a 30 mg/kg en 5 mL/kg de solución salina normal), dexametasona como control positivo (QD, 1 mg/kg en 5 mL/kg con un 0,5% de metilcelulosa), o vehículo de solución salina (BID, 5 mL/kg). Un cuarto grupo sirvió como control sin exposición (sin carragenano, sin tratamiento). El tratamiento con MGBG tuvo lugar cada uno de los tres días antes de la aplicación de carragenano, una hora antes de carragenano, y 11 horas tras carragenano. Se desarrolla el edema de la pata inyectando carragenano (Sigma: λ -carragenano) de manera subcutánea en la región subplantar de la pata derecha del ratón a un volumen de 50 μ l de carragenano al 1% (p/v) en solución salina. La pata contralateral (pata izquierda) recibió el mismo volumen (50 μ l) de solución salina y sirvió como control. Los ratones se anestesiaron mediante el uso de una dosis ligera de ketamina antes de la inyección de carragenano.

Edema de la pata. Inmediatamente antes de la administración subplantar de carragenano y después de 2, 3, 5 y 24 horas tras la administración de carragenano, se midió el volumen de la pata del ratón mediante el uso de un pletismómetro (Ugo Basile). La evaluación del edema se expresó como el incremento medio de volumen de la pata respecto del control.

Evaluación de la Latencia de Retirada de la Pata. Antes de la administración subplantar de carragenano y después de 0,5, 2, 3, 5, y 24 horas tras carragenano, se determinó la latencia de respuesta de retirada colocando los ratones en un medidor de analgesia de placa caliente con una temperatura superficial mantenida a 51 °C. Se mantuvo un periodo umbral de 30 s para evitar cualquier lesión térmica en la pata. Inmediatamente después del ensayo, todas las patas se sumergieron en agua helada antes de volver a la jaula. La latencia de retirada de la pata se calcula como $\Delta t = \text{retirada de la pata derecha} - \text{retirada de la pata izquierda}$.

Recogida de Suero, Plasma, y Muestras Histológicas. Antes de la primera dosis de fármaco en el día 0 y a los niveles máximos de enfermedad (5 y 24 horas tras la exposición a carragenano para suero, antes de la primera dosis de fármaco en el día 0 y al final del estudio), se recogió suero o plasma de ocho ratones por grupo (cada uno) y se almacenó a -70 °C hasta la determinación del nivel de citocinas o la determinación del nivel de fármaco MGBG. Para la recogida de suero, se recogen muestras de sangre completa en un tubo separador de suero, se procesan mediante centrifugación y se congelan a -70 °C. Para la determinación del nivel de fármaco, se recogen muestras de sangre completa en un tubo Microtainer de heparina lio, se procesan hasta plasma mediante centrifugación y el

plasma se congela a -70 °C. Además, se recogen las patas y se conservan en un 10% de formalina para la histología.

Protocolo alternativo. En una realización alternativa de este ensayo, se administró MGBG PO, BID a 3, 10, y 30 mg/kg (con dexametasona como control positivo, solución salina como negativo, y un grupo sin exposición a tratamiento/carragenano, n = 16 en cada uno).

Resultados. Los resultados se proporcionan en las Figuras 1 y 2. Se observó una reducción estadísticamente significativa del volumen de la pata en los ratones tratados con MGBG. Se observó una reducción estadísticamente significativa del edema de la pata a todas las dosis en varios puntos temporales. Se observaron incrementos estadísticamente significativos de la latencia de retirada de la pata a todas las dosis para al menos un punto temporal.

ARTRITIS MURINA INDUCIDA POR COLÁGENO *IN VIVO*

Modelos de Artritis Inducida por Colágeno de Artritis y Artritis Reumatoide

El modelo de artritis inducida por colágeno (AIC) se considera un modelo adecuado para estudiar los fármacos potenciales activos en la artritis humana, debido a las muchas similitudes inmunológicas y patológicas con la artritis reumatoide (AR) humana, la implicación de una histocompatibilidad principal localizada, la activación completa de linfocitos T auxiliares limitada a la clase II, y la similitud de las lesiones histológicas. Véase, p.ej., Rosloneic EF et al., "Collagen-Induced Arthritis", *Current Protocols in Immunology*, unidad 15.5 (1993). Véase también el modelo que usa un anticuerpo monoclonal hacia las integrinas CD18 y VLA-4 descrito en Issekutz, A.C. et al., *Immunology* (1996) 88:569. Las características de este modelo de AIC que son similares a las halladas en los pacientes de AR incluyen, sin limitación: la erosión del cartílago y del hueso en los márgenes de la articulación (como se puede observar en las radiografías), la sinovitis proliferativa, la implicación simétrica de las articulaciones periféricas de tamaño pequeño y medio en el esqueleto de las extremidades, pero no en el esqueleto de la cabeza y el tronco. Se usó el procedimiento siguiente para estudiar la eficacia de MGBG en el tratamiento de las enfermedades artríticas.

Animales y dosificación. Se pueden usar ratones DBA/1 macho endogámicos (DBA/1OlaHsd, Harlan Laboratories), de al menos 7 semanas de edad, en el siguiente modelo de artritis inducida por colágeno. Se asignan veinte animales por compuesto o vehículo a los grupos de artritis y de solución salina, 4 al grupo de control. Para inducir un estado artrítico, los ratones se anestesian con isoflurano y se les administran 1501 µl de colágeno II bovino en inyecciones de adyuvante completo de Freund (día 0 y día 21). Los ratones se aleatorizan por peso corporal en grupos de tratamiento en el día de estudio 7. El tratamiento consiste en 25 mg/kg de MGBG, 0,2 mg/kg de dexametasona como control positivo, o solución salina como control de vehículo, todos administrados mediante sonda oral comenzando en el día de estudio 0 y continuando a diario (PO, BID dos veces al día/12 horas de separación). Se pueden usar veinte ratones por grupo, en los que se recoge el suero de 15 animales, y el plasma de cinco. Otros cuatro animales sirven como grupo de control normal (sin tratar, no artríticos). La parte del estudio con animales vivos puede continuar durante 35 días.

Compuestos. La disolución de MGBG se puede producir a partir de la sal de dihidrocloruro hidratada; se podrían usar otras sales, y en cualquier caso se debería implementar un factor de corrección sal/hidrato. La MGBG sólida se puede almacenar a temperatura ambiente, pero las formulaciones de las dosis se deberían producir de manera reciente para cada administración. La dexametasona está disponible comercialmente.

Datos. Generalmente el inicio de la artritis ocurre en los días 21-35. Durante este tiempo se adjudicaron puntuaciones clínicas de edema e hinchazón de la pata para cada una de las patas (delantera derecha, delantera izquierda, trasera derecha, trasera izquierda). Se extrae plasma en los días 0, 14, y 25 para estudiar la farmacocinética, y se extrae sangre en los días 0 y 28 para el análisis de la enfermedad. El edema se mide en los días 18-20, 22-27, y 29-34. La inflamación se evalúa mediante la infiltración de células inflamatorias y el edema. Tras el sacrificio, se extrae la sangre terminal, se hepariniza, y se congela a -70 °C hasta el análisis de citocinas tales como osteopontina, TNF-alfa, IL-1, CRP, MCP1, MIP-1beta, RANTES, IFN-gamma, TGF-beta, IP-10, IL-17, y MMP9. Se recogen las patas y las rodillas anteriores y posteriores, y después de 1-2 días en fijador y después 4-5 días en descalcificador, se procesan, se incrustan, se cortan y se tiñen con azul de toluidina para el análisis histológico. Se cuantifica la reabsorción ósea mediante la presencia de osteoclastos, los defectos o la pérdida de hueso trabecular medular o cortical. El daño del cartílago se evalúa examinando la gravedad y extensión de la pérdida de condrocitos y alteración del colágeno. Se evalúa la formación de tejido de paño sinovial y la gravedad y extensión de otros indicios de destrucción de la arquitectura de la articulación.

Análisis Estadístico. Se analizan los datos clínicos para las puntuaciones de la pata (medias por animal) determinando el área bajo la curva de dosificación (ABC) para los días 1-15. Para el cálculo del ABC, las puntuaciones medias diarias para cada ratón se introducen en Microsoft Excel y se calcula el área entre los días de tratamiento tras el inicio de la enfermedad hasta el día final. Se determinan las medias para cada grupo y se calcula el % de inhibición respecto de los controles de artritis comparando los valores para los animales tratados y los normales. En las puntuaciones de la pata y los parámetros histológicos (media±EE) para cada grupo se analizan las diferencias mediante el uso de una prueba t de Student con la significación ajustada a p<0,05. La inhibición en

porcentaje de los parámetros histológicos y el ABC se calcula como $[(\text{control de enfermedad medio} - \text{normal medio}) - (\text{tratado medio} - \text{normal medio})] / [(\text{control de enfermedad medio} - \text{normal medio}) \cdot (\text{tratado medio} - \text{normal medio})] \cdot 100$.

- 5 Expectativas. Se espera que MGBG, así como otros análogos de poliaminas e inhibidores de la biosíntesis de poliaminas y compuestos descritos en la presente memoria, sean eficaces en este modelo tal como se muestra mediante la prevención, la reducción, o el retraso del inicio de los síntomas artríticos como se discutió anteriormente, la inflamación reducida y medidas relacionadas como se discutió anteriormente, las medidas reducidas de dolor, y otras secuelas relacionadas. Los protocolos anteriores se pueden variar según los métodos conocidos en la técnica.

MODELOS *IN VIVO* ADICIONALES DE LA EFICACIA TERAPÉUTICA

- 10 Los siguientes modelos, presentados a modo de ejemplo, se pueden usar para evaluar los compuestos descritos en la presente memoria con respecto a la eficacia en el tratamiento de varias enfermedades e indicaciones. Un experto en la técnica tiene la capacidad de modificar estos modelos para ajustarlos a las necesidades del estudio. Además, los expertos en la técnica estarán familiarizados con otros modelos de enfermedades que se pueden emplear. Se espera que MGBG, así como otros análogos de poliaminas e inhibidores de la biosíntesis de poliaminas y compuestos descritos en la presente memoria, sean eficaces en estos modelos.

Modelos de Neuropatía y Dolor Neuropático

Modelo de Bennett de Dolor Neuropático:

- 20 Se produce una mononeuropatía periférica en ratas adultas colocando ligaduras ligeramente constrictivas alrededor del nervio ciático común. El comportamiento postoperatorio de estas ratas indica que se produjo hiperalgesia, alodinia y, posiblemente, dolor espontáneo (o disestesia). Las respuestas hiperalérgicas hacia calor radiante nocivo fueron evidentes generalmente en el segundo día postoperatorio, y duraron más de 2 meses. También existieron respuestas hiperalérgicas hacia el dolor quimiogénico. La presencia de alodinia se puede deducir de las respuestas nocifensivas provocadas al estar en un suelo metálico enfriado inocuo o por una estimulación mecánica inocua (p.ej., con filamentos de von Frey), y por la persistencia de las ratas en el mantenimiento de la pata posterior en una posición retraída. Se sugiere la presencia de dolor espontáneo por una inhibición del apetito y por la existencia frecuente de respuestas nocifensivas aparentemente espontáneas. La pata posterior afectada en general está anormalmente caliente o fría en alrededor de un tercio de las ratas. Alrededor de la mitad de las ratas desarrollan garras excesivamente desarrolladas en el lado afectado. En los modelos de eficacia de los compuestos, el compuesto de ensayo se administra en general antes de la estimulación, y el vehículo sirve como control. Los experimentos con este modelo animal pueden mejorar la comprensión de los mecanismos neuronales de los trastornos de dolor neuropático en seres humanos. Bennett GJ, Xie YK, 1988 "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man", *Pain*, abril; 33(1):87-107 (PMID: 2837713).

Modelo de Chung de Dolor Neuropático

- 35 Desde su introducción en 1992, el modelo de ligadura del nervio raquídeo (LNR) de dolor neuropático se ha usado de manera generalizada para diversos trabajos de investigación sobre los mecanismos del dolor neuropático, así como en ensayos de cribado para el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos. Este modelo se desarrolló ligando firmemente uno (L5) o dos (L5 y L6) nervios raquídeos segmentarios en ratas. La operación da como resultado signos conductuales duraderos de alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, alodinia por frío, y dolor en curso. Con el uso generalizado se han producido muchas variaciones diferentes del modelo de LNR, intencionadamente o involuntariamente, por parte de diferentes investigadores. Aunque los factores que provocan estas variaciones por sí mismos son temas interesantes e importantes a estudiar, los mecanismos de dolor implicados en estas variaciones probablemente son diferentes del modelo original. El método para producir el modelo de ligadura del nervio raquídeo que inducirá mínimamente factores potenciales que pueden contribuir a estas variaciones se describe con detalle en Chung JM, Kim HK, y Chung K, "Segmental spinal nerve ligation model of neuropathic pain", *Methods Mol Med.*; 2004 99:35-45 (PMID: 15131327).

Modelo de Chung en NHP

- 50 En un modelo de neuropatía dolorosa en primate (*Macaca fascicularis*), se induce un estado neuropático mediante una ligadura firme del nervio raquídeo de L7, justo en posición distal al ganglio de la raíz dorsal de L7. El ensayo sensorial se puede realizar en la superficie ventral de la pata, una región que incluye el dermatoma de L7. En 1 semana desde la cirugía, los primates desarrollan en general una sensibilidad notable a la estimulación mecánica (p.ej., con filamentos de von Frey), lo que indica la presencia de alodinia mecánica. A veces también se observa una sensibilidad incrementada a la estimulación mecánica en el lado contralateral. El umbral de retirada para un estímulo térmico disminuye, lo que indica la presencia de hiperalgesia térmica. La presentación de diversos estímulos por frío, tales como baños de acetona y agua fría, indica que también se desarrolla una alodinia por frío. Los fenómenos conductuales observados son similares a los observados en seres humanos diagnosticados de dolor neuropático periférico. Así, el modelo es útil para estudiar varios parámetros relevantes para la neuropatía humana y los trastornos de dolor neuropático, y para determinar la eficacia de los candidatos farmacológicos como tratamientos para los trastornos relacionados. Véase, p.ej., Carlton SM et al., "Behavioral manifestations of an experimental model

for peripheral neuropathy produced by spinal nerve ligation in the primate", *Pain*, feb. de 1994;56(2):155-66 (PMID: 8008406).

Evaluación de la Alodinia Táctil con Filamentos de Von Frey

5 La siguiente técnica cuantitativa de valoración de la alodinia se puede modificar para medir la alodinia táctil en cualquiera de los diversos modelos animales de dolor neuropático. El siguiente resumen se proporciona a modo de ejemplo, y se refiere a un modelo de neuropatía quirúrgica en ratas en el que se provocan comportamientos nocifensivos mediante un toque ligero en la pata. Mediante el empleo de filamentos de von Frey de 0,41 a 15,1 g, se puede caracterizar primero la respuesta en porcentaje a cada intensidad de estímulo. En general se observa una relación logarítmica-lineal regular. Además o alternativamente, se puede emplear un paradigma que usa una oscilación de los estímulos alrededor del umbral de respuesta, que permite medidas más rápidas y eficaces. El coeficiente de correlación entre los dos métodos generalmente es elevado. En las ratas neuropáticas, se halla una buena reproducibilidad intra- e inter-observador para el paradigma con valores superiores-inferiores; se puede observar cierta variabilidad en las ratas normales, atribuible a los ensayos extensos. El hecho de que los umbrales en un grupo considerable de ratas neuropáticas muestren una variabilidad insignificante a lo largo de 20 días, y después de 50 días un 61% todavía cumpla criterios estrictos de neuropatía (mediante el uso del análisis de supervivencia), indica que la medida de los umbrales mediante el uso del paradigma con valores superiores-inferiores, en combinación con el modelo de dolor neuropático, representa una herramienta potente para el análisis de los efectos de las manipulaciones del estado de dolor neuropático. Véase, p.ej., Chaplan SR et al., "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw", *J Neurosci Methods*, julio de 1994;53(1):55-63 (PMID: 7990513).

20 Método de Hargreaves de Valoración de la Nocicepción Térmica

De manera alternativa, se ha descrito un método para medir la hiperalgesia cutánea hacia la estimulación térmica en animales sin limitación del movimiento. El paradigma de ensayo usa una detección automatizada del criterio de valoración conductual; los ensayos repetidos no contribuyen al desarrollo de la hiperalgesia observada. La inflamación inducida por carragenano da como resultado latencias de retirada de la pata significativamente más cortas en comparación con las patas tratadas con solución salina, y estos cambios de latencia correspondieron a un umbral nociceptivo térmico disminuido. Este método térmico sensible detecta la hiperalgesia relacionada con la dosis y su bloqueo mediante los compuestos de ensayo, y permite la medida de otros parámetros conductuales además del umbral nociceptivo. Véase, p.ej., Hargreaves K, et al., "A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia", *Pain*, enero de 1988;32(1):77-88 (PMID: 3340425).

30 Modelos de Demencia por HIV

Modelos de Demencia por HIV en Macacos

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), también manifiesta complicaciones neurológicas. La demencia asociada al HIV (HAD) es la forma más grave de los trastornos neurocognitivos inducidos por el HIV. La encefalitis por HIV (HIVE), la correlación patológica de HAD, se caracteriza por la formación de células gigantes multinucleadas y nódulos microgliales, astrocitosis, y daño y pérdida neuronal. La evaluación patológica de la progresión de la enfermedad HAD en los seres humanos no es posible, y los únicos datos recogidos son de individuos que han sucumbido al trastorno, una instantánea de la enfermedad en etapa terminal, en el mejor de los casos. Por lo tanto, se han desarrollado los modelos animales pertinentes para paliar esta falta de conocimiento en el campo de la neurovirología y la neuroinflamación. En general, los modelos animales usados de manera más generalizada son los sistemas del virus de la inmunodeficiencia simia (SIV) y el modelo en macacos de virus quimérico de la inmunodeficiencia simia/humana (SHIV). Aunque ambos sistemas de modelos SIV y SHIV son capaces de potenciar la neuroinvasión y la neuropatología concurrente de forma similar a las observadas en los síndromes humanos, las diferencias innatas entre las dos en la patogénesis y la progresión de las enfermedades los convierten en dos sistemas diferentes, pero eficaces, para el estudio de la neuropatología asociada al HIV. Para una comparación exhaustiva de estos dos modelos, véase Williams R et al., "Nonhuman primate models of NeuroAIDS", *J Neurovirool.* agosto de 2008;14(4):292-300 (PMID: 18780230). Se proporciona un modelo de SIV ejemplar a continuación.

Modelo de Virus de la Inmunodeficiencia Simia (SIV)

50 La neuropatogénesis de la demencia asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha seguido siendo imprecisa, a pesar de la identificación del HIV como agente causal. Aunque se han identificado varios factores contribuyentes, todavía no se conoce la serie de sucesos que culminan en los deterioros motores y cognitivos tras la infección por HIV del sistema nervioso central (SNC). Los monos rhesus infectados con el virus de la inmunodeficiencia simia (SIV) manifiestan una inmunodepresión y enfermedad del SNC que es patológicamente [L. R. Sharer et al. (1991) *J. Med. Primatol.* 20, 211-217] y conductualmente [E. A. Murray et al. (1992) *Science* 255, 1246-1249] similar a la de los seres humanos. El modelo de SIV de demencia asociada al HIV (HAD, demencia por HIV, demencia del SIDA, complejo SIDA-demencia, ADC, neuroSIDA, neurodegeneración asociada al HIV, HAND) se reconoce de manera generalizada como un modelo sumamente relevante en el que investigar la neuropatogénesis. Con una mejor comprensión de la neuropatogénesis se tiene la oportunidad de interrumpir la

progresión y diseñar mejores tratamientos para HAD. Esto se hace cada vez más importante, a medida que los pacientes viven más tiempo, pero todavía albergan células infectadas por HIV en el SNC. El uso del modelo de SIV ha permitido la identificación de marcadores neuroquímicos de la neuropatogénesis importantes no solamente para HAD, sino también para otras enfermedades neurológicas inflamatorias.

5 El modelo de SIV ofrece una oportunidad ideal para investigar la neuropatogénesis de HAD. SIV es genéticamente, antigénicamente, y morfológicamente similar al HIV. En el SNC, SIV infecta predominantemente MG/MP, mientras no infecta de manera productiva las neuronas. Los monos rhesus (*Macaca mulatta*) inoculados con SIV muestran características neuropatológicas similares a las observadas con HAD, concretamente, células gigantes multinucleadas que contienen SIV, lesiones de la materia blanca, y astrocitosis, aunque hay algunas diferencias patológicas. El patrón de la progresión de la enfermedad en monos se parece al de los seres humanos, con una explosión inicial de replicación viral, seguido de un periodo de latencia antes del desarrollo de inmunodepresión, infecciones oportunistas, y muerte. La evolución a lo largo del tiempo de la progresión de la enfermedad es más rápida que la observada en seres humanos, por lo que se acelera el análisis experimental. La ventaja principal del modelo de SIV para el estudio de HAD es la oportunidad de investigar los cambios neuroquímicos y neuropatológicos con relación al inicio del deterioro conductual en un primate no humano con un repertorio conductual cercano a los seres humanos. Tales investigaciones se llevan a cabo sacrificando a los animales en diversos puntos durante la progresión de la enfermedad, especialmente en las etapas tempranas. Una ventaja adicional del modelo de SIV es la eliminación del factor de confusión por el tratamiento de los individuos infectados por HIV en la etapa terminal. Brevemente, el modelo de SIV se presta a indagar en la secuencia temporal, y finalmente causal, de los cambios en el SNC inducidos por la infección para determinar la neuropatogénesis de HAD. Las correlaciones neuropatológicas de los deterioros descubiertos por este modelo tienen utilidad para HAD y para otras enfermedades neurológicas. Véase, p.ej., Rausch DM et al., "The SIV-infected rhesus monkey model for HIV-associated dementia and implications for neurological diseases", *J Leukoc Biol.* abril de 1999;65(4):466-74 (PMID: 10204575).

25 Medida de la Demencia por HIV y Encefalopatía por HIV en Modelos de SIV

El investigador experto puede elegir una serie de tareas para estudiar la encefalopatía y la demencia en el modelo de SIV. Las tareas se pueden seleccionar, por ejemplo, por su amplitud en la captación de deterioros neuropsicológicos, que incluyen los descritos en los seres humanos infectados por HIV, y por su capacidad de seleccionar como objetivo sustratos neuronales bien caracterizados en experimentos de lesiones en primates e implicados en HAD.

Demencia por HIV

Por ejemplo, en Rausch et al., anteriormente mencionado, las tareas evaluaron la función cognitiva y motora, e incluyeron: (1) emparejamiento retardado a un modelo con estímulos nuevos en cada ensayo para poner a prueba la memoria de reconocimiento visual; (2) emparejamiento retardado a un modelo con dos estímulos usados repetidamente para poner a prueba la memoria reciente, (3) un aprendizaje de discriminación visual y una tarea de retención para poner a prueba la asociación estímulo-respuesta, y (4) una tarea de aprendizaje espacial, que midió la memoria a largo plazo para posiciones espaciales. La tarea motora evaluó la capacidad de cada mono de recuperar alimentos de una mesa rotatoria (por medio de la velocidad de la plataforma giratoria a la que los animales recuperaron con éxito el alimento en un 50% de los ensayos).

40 En un paradigma, se entrena a una cohorte de animales en la serie de tareas, se les inocula SIV (opcionalmente una o más cepas aisladas o clonadas molecularmente seleccionadas por propiedades tales como la neurovirulencia), y después se evalúan en las tareas para detectar los cambios en el comportamiento a lo largo de un periodo definido. De manera alternativa, a una cohorte diferente de animales primero se les inocula y después se entrenan, y se evalúa su capacidad de aprender las tareas. Mediante la variación del momento de la inoculación de SIV respecto de las pruebas neuroconductuales se distingue entre la adquisición y la retención de las tareas. Los animales infectados se pueden considerar afectados, por ejemplo, cuando sus puntuaciones fueron mayores de dos desviaciones estándar de la puntuación media de los animales de control sin infectar, en los que se realizó una inoculación simulada. Mientras los animales están vivos, se puede analizar periódicamente su estado clínico, sangre, y LCR para determinar la progresión de la enfermedad, el estado inmunitario, y la carga viral. Se puede llevar a cabo la neuroquímica y la neuropatología tras la muerte. El intervalo, grado, y variabilidad de los deterioros cognitivos y motores se parecen a los hallazgos en los seres humanos infectados por HIV.

Encefalopatía por HIV

Un modelo alternativo de encefalopatía por HIV permite una investigación más centrada en la patología de la infección por HIV en el cerebro. Tras la inoculación de SIV y el desarrollo de una encefalitis moderada a grave, se puede medir la carga viral en el líquido cefalorraquídeo (LCR) examinada longitudinalmente hasta el inicio del SIDA y en el tejido cerebral en la necropsia para examinar la relación de la replicación viral sistémica y en el sistema nervioso central (SNC) con el desarrollo de encefalitis. Los niveles elevados persistentes de ARN viral en LCR tras la fase aguda de la infección se correlacionan con el desarrollo de encefalitis, y el nivel tanto del ARN viral como de antígeno en el cerebro se correlaciona con la gravedad de las lesiones del SNC. En contraste, los niveles

plasmáticos de ARN viral no se correlacionan con el desarrollo o la gravedad de la encefalitis. Así, las medidas de carga viral en LCR en la fase post-aguda de la infección por SIV sirven como marcador de la encefalitis, y la replicación viral en el SNC, una manera eficaz de medir la eficacia de los compuestos de ensayo en la prevención o atenuación de la encefalitis por HIV y los trastornos relacionados. Véase, p.ej., Zink MC et al., "High viral load in the cerebrospinal fluid and brain correlates with severity of simian immunodeficiency virus encephalitis": *J Virol.* dic. de 1999;73(12):10480-8 (PMID: 10559366).

Además, también se pueden usar marcadores metabólicos tales como NAA/Cr para cuantificar la gravedad de la enfermedad en modelos de encefalitis por SIV/en macacos. Los estudios de espectroscopía MR (MRS) *in vivo* han mostrado reducciones en los niveles de NAA/Cr en pacientes humanos con déficits neurocognitivos graves debido a un complejo SIDA-demencia (ADC), también conocido como neuroSIDA. Se llevó a cabo MRS de protón de campo alto con los metabolitos extraídos de muestras de tejido de la corteza frontal de 29 macacos rhesus (6 sanos, 23 moribundos con SIDA). Se completó la determinación neuropatológica de la gravedad de la encefalitis para cada animal, y se descubrió que se correlacionaba con los niveles de NAA/Cr. Las disminuciones de Glu/Cr y GABA/Cr pueden indicar que están afectadas tanto las neuronas excitadoras como las inhibitoras. Se observaron correlaciones sumamente significativas entre NAA/Cr, Glu/Cr, y GABA/Cr. Estos metabolitos neuronales también disminuyeron en ausencia de la encefalitis por SIV clásica (SIVE). Estos estudios indican que los marcadores metabólicos pueden servir como indicadores de la progresión de la enfermedad, y la eficacia del tratamiento en la prevención o el retraso del desarrollo de NeuroSIDA. Véase Lentz MR et al., "Metabolic markers of neuronal injury correlate with SIV CNS disease severity and inoculum in the macaque model of neuroAIDS", *Magn Reson Med.* marzo de 2008;59(3):475-84 (PMID: 18306400).

Modelo de FIV de Demencia por HIV

El virus de la inmunodeficiencia felina (FIV) es un lentivirus neurotrópico que produce un estado prolongado de inmunodeficiencia y encefalopatía en el gato. Las pruebas recientes han mostrado varias similitudes con la progresión natural de los efectos degenerativos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) sobre el sistema nervioso central y periférico. De forma similar al HIV-1, la neurovirulencia de la encefalopatía inducida por FIV es dependiente de la cepa, da como resultado una inmunodeficiencia progresiva y una carga viral temprana creciente periféricamente, pero no en el cerebro, afecta preferentemente al sistema nervioso en desarrollo, produce un deterioro conductual y neurofisiológico cuantificable que no está asociado directamente a la infectividad neuronal, e induce la lesión y pérdida neuronal *in vivo* e *in vitro*. FIV tiene el beneficio añadido de no ser transmisible a los investigadores humanos. Por estas razones, el modelo de FIV es útil como plataforma para estudiar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la demencia por HIV y los trastornos relacionados. Véase, p.ej., Podell M et al., "The feline model of neuroAIDS: understanding the progression towards AIDS dementia", *J Psychopharmacol.* 2000;14(3):205-13 (PMID: 11106298).

Modelos Inflamatorios y Autoinmunitarios

35 Dermatitis de Contacto y Trastornos Relacionados

La hipersensibilidad de contacto es un ensayo *in vivo* de hipersensibilidad simple de tipo retardado de la función inmunitaria mediada por células, que se puede usar para estudiar la eficacia terapéutica potencial en varios trastornos que tienen un componente inflamatorio y/o autoinmunitario. Tales enfermedades incluyen la dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis alérgica, e irritación dérmica. Los compuestos se pueden aplicar de manera tópica, opcionalmente en una formulación tópica, o se pueden administrar mediante una vía no tópica (p.ej., oral, IV, etc.).

Modelo Murino

En un procedimiento, la exposición cutánea a haptenos exógenos da lugar a una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado que se mide y se cuantifica. La sensibilidad de contacto implica una fase inicial de sensibilización seguida de una fase de provocación. La fase de provocación se da cuando los linfocitos T encuentran un antígeno con el que tuvieron un contacto previo. Se produce un hinchamiento e inflamación, lo que hace que este sea un modelo excelente de dermatitis de contacto alérgica humana. Los modelos murinos en general también tienen el beneficio adicional de ser económicos. Se describe con detalle un procedimiento adecuado en Gaspari AA y Katz SI, "Contact Hypersensitivity", *Current Protocols in Immunology*, unidad 4.2, John Wiley & Sons, Inc. (1994). Véase también Grabbe S y Schwarz T. "Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity", *Immun. Today* 19 (1): 37-44 (1998).

Modelo Porcino

La elección del animal puede ser importante en estudios dermatológicos destinados a predecir la respuesta en seres humanos. Por esta razón, se prefieren los cerdos, y en particular los minicerdos, debido a las similitudes entre la piel humana y la porcina (en particular la densidad folicular). Véase, por ejemplo, un modelo ejemplar en Bilski AJ y Thomson DS, "Allergic contact dermatitis in the domestic pig. A new model for evaluating the topical anti-inflammatory activity of drugs and their formulations", *Br J Dermatol*, julio de 1984;111 supl. 27:143 (PMID: 6743545).

Modelo de Conejillo de Indias sin Pelo

Las reacciones de contacto alérgicas e irritantes también se han evaluado en el recientemente identificado conejillo de Indias sin pelo, Crl:IAF(HA)BR, un mutante de la cepa Hartley. La dermatitis de contacto irritante se puede inducir mediante aceite de crotón, 2,4-dinitroclorobenceno (DNCB), o antralina. Los conejillos de Indias con y sin pelo desarrollan reacciones similares hacia estos productos químicos. También se puede inducir una sensibilización de contacto fotoalérgica con tetraclorosalicilanilida (TCSA), o con ciclofosfamida antes de la sensibilización con tribromosalicilanilida (TBS). Los cambios cutáneos se observan macro- y microscópicamente según métodos conocidos en la técnica. Así, los conejillos de Indias se pueden usar como modelos animales para la evaluación de compuestos de ensayo en el tratamiento de reacciones de contacto inmunológicas y no inmunológicas y trastornos relacionados. Véase, p.ej., Miyauchi H y Horio T, "A new animal model for contact dermatitis: the hairless guinea pig", *J Dermatol.* marzo de 1992; 19(3):140-5(PMID: 1640019).

La irritación dérmica simple también se puede estudiar en conejillos de Indias sin pelo. En un modelo ejemplar, se administran los compuestos de ensayo en una o más formulaciones tópicas durante una exposición diaria de 30 min durante 4 días. La puntuación se lleva a cabo diariamente; se miden los valores de evaporimetría (pérdida de agua epidérmica total (TEWL)), hidratación y colorimetría en el momento inicial (día 0), a la mitad y al final del tratamiento. Los compuestos de ensayo se aplican dos veces al día. Véase, p.ej., Andersen F et al., "The hairless guinea-pig as a model for treatment of cumulative irritation in humans", *Skin Res Technol.* feb. de 2006;12(1):60-7 (PMID: 16420540).

Modelo de Psoriasis en Quimera Murina

Además, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden ensayar en modelos animales de enfermedades similares a la psoriasis. La investigación de la causa y los mecanismos patofisiológicos que subyacen en la expresión de las lesiones cutáneas psoriásicas se ha visto dificultado por la carencia de un modelo animal adecuado para esta frecuente y enigmática enfermedad cutánea. Un modelo adecuado es la quimera de ratón SCID/piel humana preparada como se describe en Nickoloff BJ et al., "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", *Am J Pathol.*, marzo de 1995;146(3): 580-8 (PMID: 7887440). Los métodos descritos en ese documento caracterizan la piel normal, la piel pre-psoriásica, y muestras de piel con placas psoriásicas trasplantadas a ratones con inmunodeficiencia combinada grave. Se trasplantan muestras de queratoma de piel normal, prepsoriásica, o de placas psoriásicas a ratones con inmunodeficiencia combinada grave de manera fiable con tasas elevadas de supervivencia del injerto (> 85%), y con cambios reproducibles observados sistemáticamente a lo largo de periodos prolongados de injerto. Tras el trasplante, mediante determinación clínica y microscopía óptica rutinaria, la piel normal sigue siendo básicamente normal, mientras la piel pre-psoriásica se hace más gruesa, y la piel con placas psoriásicas conserva su característica elevación en placas y escamas. Mediante el uso de un panel de anticuerpos y análisis inmunohistoquímico, el fenotipo global de los tipos de células humanas (que incluyen linfocitos) que persistieron en la piel trasplantada fue notablemente similar al inmunofenotipo de las muestras de piel pretrasplantadas. Además, se pueden identificar zonas de interfase claramente reconocidas entre la piel humana y murina en los compartimentos epidérmicos y dérmicos mediante microscopía rutinaria e inmunotinción, con áreas focales de quimerismo. Las muchas similitudes entre las muestras humanas pre- y post-trasplantadas de piel normal y psoriásica que se injertan en ratones con inmunodeficiencia combinada grave hacen que este modelo animal sea adecuado para el uso en la evaluación de compuestos de ensayo con respecto a la eficacia en el tratamiento de la psoriasis y los trastornos relacionados.

Modelo de Psoriasis Murina SCID/SCID

De manera alternativa, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden ensayar en el modelo de ratón SCID/SCID descrito en Schön MP et al., "Murine psoriasis-like disorder induced by naive CD4+ T cells", *Nat Med.*, feb. de 1997;3(2):183-8 (PMID: 9018237). En este modelo, la reconstitución de los ratones SCID/SCID con linfocitos T CD4+ sin exposición previa de diferente histocompatibilidad menor da como resultado alteraciones cutáneas que se parecen sorprendentemente a la psoriasis humana clínicamente, histopatológicamente y en la expresión de citocinas.

Asma

Los compuestos se pueden evaluar adicionalmente con respecto a la eficacia en el tratamiento del asma y los trastornos pulmonares relacionados. En un modelo murino de asma, se sensibilizan ratones de control de tipo natural [C57BL/6J, (+/+)] y con inactivación génica de ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) [C57BL/6J-ICAM-1, (-/-)] hacia ovoalbúmina (OVA), y se exponen a OVA administrada mediante aerosol (OVA-OVA) para inducir un fenotipo coherente con una respuesta asmática. Se puede medir la sensibilidad bronquial a metacolina y el recuento del número de células y las medidas del contenido de eosinófilos y los niveles de citocinas en el líquido de lavado broncoalveolar (LLBA). Además, se puede medir *in vivo* o *ex vivo* la proliferación de linfocitos en respuesta a antígenos, la migración de eosinófilos a las vías respiratorias, y el desarrollo de hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR) en ratones sensibilizados y expuestos a alérgenos, según los métodos conocidos en la técnica. Véase Wolyniec WW et al., "Reduction of antigen-induced airway hyperreactivity and eosinophilia in ICAM-1-deficient

mice", *Am J Respir Cell Mol Biol.*, junio de 1998;18(6):777-85 (PMID: 9618382).

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, y Colitis Ulcerosa

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden evaluar también con respecto a la actividad en modelos animales de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa. El protocolo descrito por Scheiffele F, Fuss IJ, "Induction of TNBS colitis in mice", *Curr Protoc Immunol*, agosto de 2002; Capítulo 15:Unidad 15.19 (PMID: 18432874), es uno de varios que se han usado para estudiar la inmunopatogénesis de estas enfermedades. El modelo emplea el uso de ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico (TNBS), que induce una inflamación colónica grave cuando se administra de manera intrarrectal en ratones SJL/J. La colitis que resulta de este procedimiento presenta hallazgos clínicos e histopatológicos que se parecen a los observados en la enfermedad de Crohn. Scheiffele y Fuss también discuten los parámetros críticos necesarios para la inducción con éxito de colitis por TNBS, los métodos para la monitorización y graduación de los niveles de la enfermedad, y proporcionan un protocolo de apoyo para aislar células mononucleares de la lámina propia de los cólonos de ratón. Véase también Morris GP et al., "Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon", *Gastroenterology*, marzo de 1989;96(3):795-803 (PMID: 2914642), que describe el modelo original en ratas de la inflamación colónica crónica mediante la instilación intraluminal de una disolución que contiene un "fragmentador de barreras" (p.ej., 0,25 ml de etanol al 50%) y un hapteno (p.ej., TNBS, 5-30 mg). A una dosis de 30 mg, la ulceración inducida mediante ácido trinitrobencenosulfónico/etanol y el engrosamiento notable de la pared intestinal persistieron durante al menos 8 semanas. Histológicamente, la respuesta inflamatoria incluyó la infiltración mucosa y submucosa de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos, mastocitos del tejido conectivo, y fibroblastos. Granulomas (3 sem. tras la inducción de la inflamación), células gigantes de tipo Langhan, ulceración segmentaria e inflamación. Las características y la duración relativamente larga de la inflamación y la ulceración inducidas en estos modelos proporcionan la oportunidad de estudiar la patofisiología de la enfermedad inflamatoria colónica de una manera controlada específicamente, y de evaluar nuevos tratamientos potencialmente aplicables a la enfermedad inflamatoria intestinal en seres humanos.

25 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ORALES EJEMPLARES

Los siguientes son ejemplos de composiciones que se pueden usar para administrar de manera oral los compuestos descritos en la presente memoria en forma de una cápsula.

Una forma sólida de un compuesto de Fórmula VI se puede hacer pasar a través de uno o más tamices de cribado para producir un tamaño de partícula coherente. Los excipientes también se pueden hacer pasar a través de un tamiz. Los pesos adecuados de los compuestos, suficientes para conseguir la dosis objetivo por cápsula, se pueden medir y añadir a un recipiente o aparato de mezcla, y después se mezclan hasta que se alcanza la uniformidad. La uniformidad de la mezcla se puede comprobar, por ejemplo, tomando muestras en 3 puntos del recipiente (parte superior, media, e inferior) y ensayando en cada muestra la concentración. Un resultado de ensayo del 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. Tras unos resultados aceptables de uniformidad de la mezcla, se puede separar una alícuota medida de esta formulación de reserva para fabricar las dosis inferiores. Se puede hacer pasar estearato magnésico a través de un tamiz, recogerlo, pesarlo, añadirlo a la mezcladora como lubricante, y mezclarlo hasta que se disperse. La mezcla final se pesa y se compone. Las cápsulas se pueden abrir, y los materiales mezclados se introducen en el cuerpo de las cápsulas mediante el uso de una espátula. Las cápsulas colocadas en bandejas se pueden compactar para asentar la mezcla en cada cápsula para asegurar un peso de relleno objetivo uniforme, después se sellan combinando el cuerpo relleno con las tapas.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

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

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

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

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

5

Ingrediente	Cantidad por Cápsula, mg
MGBG	150
Celulosa microcristalina (CMC)	147
Estearato magnésico (grado vegetal)	3

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral, que comprende MGBG junto con al menos un excipiente oral farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento del dolor cuando se administra de manera oral a un sujeto.
- 5 2. La composición farmacéutica oral para el uso según la reivindicación 1, que comprende 25 mg a 350 mg de MGBG.
3. La composición farmacéutica oral para el uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, formulada como un comprimido o cápsula.
- 10 4. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor debido a lesión nerviosa, dolor crónico, dolor de un cáncer resistente al tratamiento, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor quirúrgico o posquirúrgico, dolor dental, dolor resultante de una lesión dérmica, lumbalgia, cefaleas, migraña, alodinia táctil, e hiperalgesia.
- 15 5. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el sujeto es un ser humano.
6. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dolor es crónico.
7. La composición farmacéutica oral para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el dolor es agudo.
- 20 8. MGBG para el uso en el tratamiento del dolor.
9. MGBG para el uso según la reivindicación 8, en la que la MGBG se administra de manera oral.
- 25 10. MGBG para el uso según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en la que el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor inflamatorio, dolor debido a lesión nerviosa, dolor crónico, dolor de un cáncer resistente al tratamiento, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor quirúrgico o posquirúrgico, dolor dental, dolor resultante de una lesión dérmica, lumbalgia, cefaleas, migraña, alodinia táctil, e hiperalgesia.
11. MGBG para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en las que el dolor es crónico.
12. MGBG para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en las que el dolor es agudo.

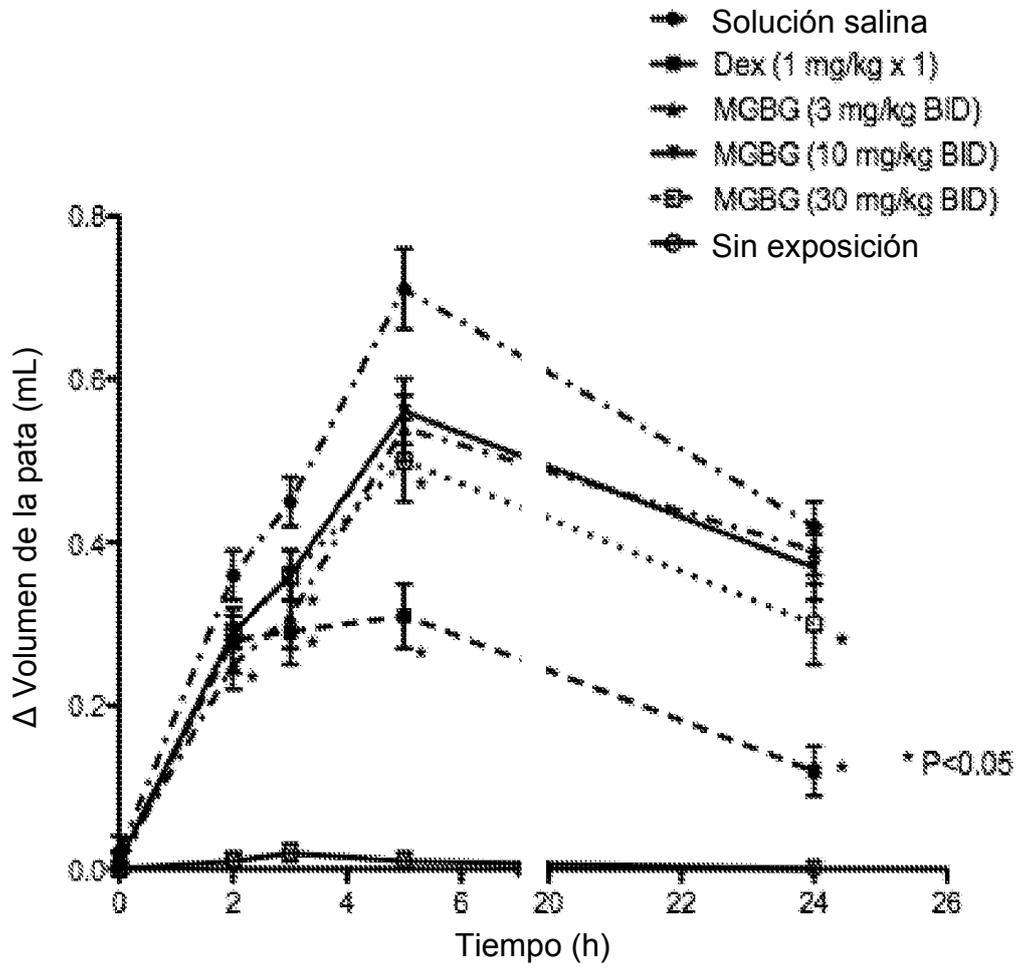


Figura 1

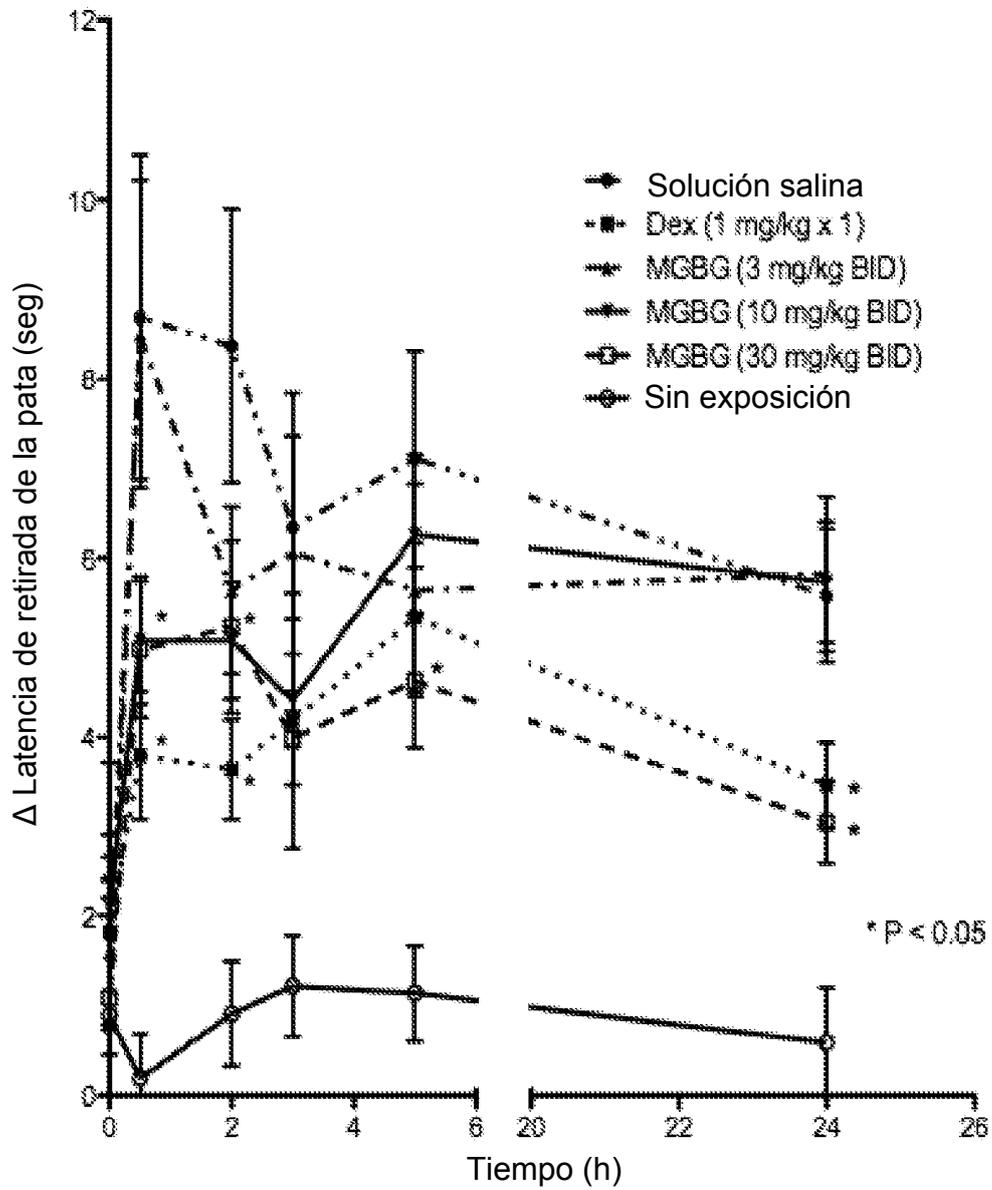


Figura 2