

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 397**

51 Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2014** **PCT/US2014/049294**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15017728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2014** **E 14832864 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** **EP 3027026**

54 Título: **Compuestos inhibidores de tirosina cinasa en aerosol y usos de los mismos**

30 Prioridad:

31.07.2013 US 201361860721 P

05.03.2014 US 201461948461 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2025

73 Titular/es:

AVALYN PHARMA INC. (100.00%)

701 Pike Street, Suite 1500

Seattle, WA 98101, US

72 Inventor/es:

SURBER, MARK, WILLIAM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 010 397 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

Compuestos inhibidores de tirosina cinasa en aerosol y usos de los mismos

5 Reivindicación de prioridad

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una dosis unitaria de una solución acuosa para administración por inhalación nebulizada que comprende: de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml de una solución de sal de nintedanib a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg en los sitios anatómicos deseados, para el tratamiento y/o profilaxis de una diversidad de enfermedades pulmonares, neurológicas, cardiovasculares y de órganos sólidos.

15 Antecedentes de la invención

A pesar del desarrollo de una serie de terapias prometedoras, una serie de enfermedades pulmonares tales como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI; y enfermedades de subclase de la misma), el cáncer y muchas enfermedades infecciosas víricas siguen siendo necesidades clínicas no satisfechas. A través de la inhalación, la dosis en órganos diana, el perfil farmacocinético y el perfil de seguridad se pueden mejorar para aumentar la eficacia, la seguridad y reducir la resistencia del paciente. Adicionalmente, una serie de enfermedades extrapulmonares también pueden beneficiarse del suministro por inhalación u otra aplicación directa al tejido afectado. En el presente documento se describen composiciones de imatinib, un derivado de fenilaminopirimidina y compuestos inhibidores de cinasas que son adecuados para el suministro por inhalación a los pulmones, el sistema nervioso central y/o el compartimento sistémico y métodos de uso. El documento US2012/0192861 divulga un análogo de pirfenidona y de piridona en aerosol y usos de los mismos.

30 Sumario

El alcance de la invención solo se define por las reivindicaciones 1-15. En el presente documento se divulgan muchas realizaciones, pero no forman parte de las reivindicaciones.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una dosis unitaria de una solución acuosa para administración por inhalación nebulizada que comprende: de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml de una solución de sal de nintedanib a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg.

En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es imatinib o sal del mismo. En algunas realizaciones, se usa una sal del inhibidor de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, se usa una sal de fosfato del inhibidor de tirosina cinasa.

En un aspecto, en el presente documento se describe una solución acuosa para la administración por inhalación nebulizada que comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En otro aspecto, en el presente documento se describe una solución acuosa para la administración por inhalación nebulizada que comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; una o más sales inorgánicas a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente uno o más tampones para mantener el pH entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye una o más sales inorgánicas seleccionadas de cloruro de sodio y magnesio. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye cloruro de sodio. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,9 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,8 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,7 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,6 %. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En

algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una solución acuosa para la administración por inhalación nebulizada que comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, está a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 750 mOsmol/kg, de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg, de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg, de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg, de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 750 mOsmol/kg o de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados de codisolventes, agentes de tonicidad, edulcorantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, sales inorgánicas y tampones. En algunas realizaciones, la solución comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados de agentes de enmascaramiento del sabor/edulcorantes y sales inorgánicas. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor/edulcorante es sacarina o una sal de la misma. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye uno más tampones seleccionados de un tampón de citrato y un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye un tampón de citrato. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye un tampón de citrato o un tampón de fosfato; y cloruro de sodio, bromuro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es imatinib o sal del mismo. En algunas realizaciones, se usa una sal del inhibidor de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, se usa una sal de fosfato del inhibidor de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, la sal del inhibidor de tirosina cinasa proporcionará por sí misma capacidad tamponante. En algunas realizaciones, en el presente documento se describen de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se describen de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa descrita en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se describe una solución acuosa para la administración por inhalación nebulizada que comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En otro aspecto, en el presente documento se describe una solución acuosa para la administración por inhalación nebulizada que comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; una o más sales inorgánicas a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente uno o más tampones para mantener el pH entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye una o más sales inorgánicas seleccionadas de cloruro de sodio y cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye cloruro de sodio. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,3 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el contenido de sal inorgánica de la solución acuosa es de aproximadamente el 0,4 % a aproximadamente el 1,0 %. En algunas realizaciones, el

[illegible]

acuosa incluye uno más tampones seleccionados de un tampón de citrato y un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa incluye un tampón de citrato. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0 o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0; opcionalmente, sacarina sódica a una concentración de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 mM; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, sacarina sódica a una concentración de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 mM; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, cloruro de sodio; opcionalmente, sacarina sódica a una concentración de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 mM; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, se usa una sal de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina. En algunas realizaciones, se usa una sal de fosfato de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina. En algunas realizaciones, la sal de imatinib, o una sal de derivado de fenilaminopirimidina, proporcionará por sí misma capacidad tamponante. En algunas realizaciones, en el presente documento se describen de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se describen de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; un inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es imatinib o sal del mismo.

En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg.

En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; una sal de imatinib, o una sal de derivado de fenilaminopirimidina, a una concentración de sal de imatinib o sal de derivado de fenilaminopirimidina de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, en donde la sal proporciona la capacidad tamponante que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; una sal de fosfato de imatinib a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, en donde la sal proporciona la capacidad tamponante que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el agua se reemplaza por solución salina.

En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml; cloruro

[illegible]

En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a

[illegible]

En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente

[illegible]

sal de derivado de fenilaminopirimidina proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal de imatinib, o la sal de derivado de fenilaminopirimidina que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0 es citrato. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, sal del mismo, o derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal de imatinib, o la sal de derivado de fenilaminopirimidina que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0 es fosfato.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una dosificación unitaria adaptada para su uso en un nebulizador de líquidos que comprende de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, en donde la concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo en la solución acuosa es de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una dosificación unitaria adaptada para su uso en un nebulizador de líquidos que comprende de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo en la solución acuosa es de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados de codisolventes, agentes de tonicidad, edulcorantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, sales inorgánicas y tampones; y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende además: una o más sales inorgánicas seleccionadas de cloruro de sodio y cloruro de magnesio; y uno o ambos de un tampón de citrato o un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; opcionalmente, el cloruro de sodio mantiene la osmolalidad de la solución entre 200 y 800 mOsmo/kg; opcionalmente, el tampón de fosfato que mantiene el pH de las soluciones entre 5,0 y 8,0; opcionalmente, el tampón de citrato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0; En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, el cloruro de sodio mantiene la osmolalidad de la solución entre 200 y 800 mOsmo/kg; opcionalmente, el tampón de fosfato que mantiene el pH de las soluciones entre 5,0 y 8,0; opcionalmente, el tampón de citrato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0; opcionalmente, la sal de imatinib o una sal de derivado de fenilaminopirimidina por sí misma mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa es como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una dosificación unitaria para su uso en un nebulizador de líquidos que comprende de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa de inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la concentración de inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la solución acuosa es de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende además uno o más ingredientes adicionales seleccionados de codisolventes, agentes de tonicidad, edulcorantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, sales inorgánicas y tampones; y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende además: una o más sales inorgánicas seleccionadas de cloruro de sodio y cloruro de magnesio; y uno o ambos de un tampón de citrato o un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; un cloruro de sodio mantiene la osmolalidad de la solución entre 200 y 800 mOsmo/kg; opcionalmente, tampón de fosfato que mantiene el pH de las soluciones entre 5,0 y 8,0; opcionalmente, el tampón de citrato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0; opcionalmente, el inhibidor de tirosina cinasa por sí mismo mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa es como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un kit que comprende: una dosificación unitaria de una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento en un recipiente que está adaptado para su uso en un nebulizador de líquidos.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una gotita acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo en donde la gotita acuosa tiene un diámetro inferior a aproximadamente 5,0 μm . En algunas realizaciones, la gotita acuosa se produjo a partir de un nebulizador de líquidos y una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo es como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la gotita acuosa se produce nebulizando una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento con un nebulizador. En algunas realizaciones, el nebulizador es un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, el nebulizador es un nebulizador de líquidos de alta eficiencia.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un aerosol acuoso que comprende una pluralidad de gotitas acuosas de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un aerosol acuoso que comprende una pluralidad de gotitas acuosas de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la pluralidad de gotitas acuosas tiene diámetro volumétrico medio (VMD, por sus siglas en inglés), un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD, por sus siglas en inglés) y/o un diámetro medio de la masa (MMD, por sus siglas en inglés) inferior a aproximadamente 5,0 μm . En algunas realizaciones, la pluralidad de gotitas acuosas se produjo a partir de un nebulizador de líquidos y una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene una concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene una concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, al menos 30 % de las gotitas acuosas en el aerosol tienen un diámetro inferior a aproximadamente 5 μm . En algunas realizaciones, el aerosol acuoso se produce nebulizando una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo como se describe en el presente documento con un nebulizador. En algunas realizaciones, el nebulizador es un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, el nebulizador es un nebulizador de líquidos de alta eficiencia.

En algunas realizaciones, el nebulizador usado en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento es un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, el nebulizador usado en cualquiera de los métodos en el presente documento es un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de membrana pulsante, un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas, o un nebulizador que comprende un generador de vibraciones y una cámara acuosa. En algunas realizaciones, el nebulizador usado en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento es un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (i) logra una deposición pulmonar de al menos el 7 % del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado al mamífero; (ii) proporciona una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución acuosa de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm ; (iii) proporciona: a) un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) del tamaño de gotita de la solución acuosa emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; b) un diámetro volumétrico medio (VMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; y/o c) un diámetro medio de la masa (MMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; (iv) proporciona una fracción de partículas finas (FPF= % <5 micrómetros) de las gotitas emitidas desde el nebulizador de líquidos de al menos aproximadamente el 30 %; (v) proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min; y/o (vi) proporciona al menos aproximadamente el 25 % de la solución acuosa al mamífero.

En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos se caracteriza por tener al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o los seis de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi). En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (i) logra una deposición pulmonar de al menos el 5 %, al menos el 6 %, al menos el 7 %, al menos el 8 %, al menos el 9 %, al menos el 10 %, al menos el 12 %, al menos el 14 %, al menos el 16 %, al menos el 18 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al

menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 % o al menos el 80 % del imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado al mamífero. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (ii) proporciona una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución acuosa de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm , de aproximadamente 1,2 μm a aproximadamente 2,3 μm , de aproximadamente 1,4 μm a aproximadamente 2,1 μm o de aproximadamente 1,5 μm a aproximadamente 2,0 μm . En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (iii) proporciona a) un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) del tamaño de gotita de la solución acuosa emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia inferior a aproximadamente 5 μm o de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; b) un diámetro volumétrico medio (VMD) inferior a aproximadamente 5 μm o de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; y/o c) un diámetro medio de la masa (MMD) inferior a aproximadamente 5 μm o de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm . En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (iv) proporciona una fracción de partículas finas (FPF= % ≤ 5 micrómetros) de las gotitas emitidas desde el nebulizador de líquidos de al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 % o al menos aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (v) proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min, de al menos 0,2 ml/min, de al menos 0,3 ml/min, de al menos 0,4 ml/min, de al menos 0,5 ml/min, de al menos 0,6 ml/min, de al menos 0,7 ml/min, de al menos 0,8 ml/min, de al menos 0,9 ml/min, de al menos 1,0 ml/min o inferior a aproximadamente 1,0 ml/min. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (vi) proporciona al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 % o al menos aproximadamente el 95 % de la solución acuosa al mamífero. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos proporciona una dosis suministrada respirable (RDD, por sus siglas en inglés) de al menos el 5 %, al menos el 6 %, al menos el 7 %, al menos el 8 %, al menos el 10 %, al menos el 12 %, al menos el 16 %, al menos el 20 %, al menos el 24 %, al menos el 28 %, al menos el 32 %, al menos el 36 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 % o al menos el 90 %.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, o inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación al mamífero que lo necesita. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar, cáncer de pulmón o hipertensión pulmonar, y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, o inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es una solución acuosa y se administra al mamífero con un nebulizador de líquidos; en donde la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos es un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de membrana pulsante, un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas, o un nebulizador que comprende un generador de vibraciones y una cámara acuosa. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (i) logra una deposición pulmonar de al menos el 7 % del imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado al mamífero; (ii) proporciona una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución acuosa de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm ; (iii) proporciona: a) un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) del tamaño de gotita de la solución acuosa emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; b) un diámetro volumétrico medio (VMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; y/o c) un diámetro medio de la masa (MMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; (iv) proporciona una fracción de partículas finas (FPF= % ≤ 5 micrómetros) de las gotitas emitidas desde el nebulizador de líquidos de al menos aproximadamente el 30 %; (v) proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min; y/o (vi) proporciona al menos aproximadamente el 25 % de la solución acuosa al mamífero. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una solución acuosa de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, o inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la composición farmacéutica se administra al mamífero con un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa que comprende compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, o inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y opcionalmente uno o más ingredientes adicionales.

seleccionados de codisolventes, agentes de tonicidad, edulcorantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, sales inorgánicas y tampones, en donde la concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, o inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo en la solución acuosa es de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente una o más sales inorgánicas seleccionadas del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de magnesio, bromuro de sodio, bromuro de magnesio, cloruro de calcio y bromuro de calcio, en donde la cantidad total de la una o más sales inorgánicas es de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2,0 % en peso del peso de la solución acuosa; opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0, o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,0; opcionalmente, sacarina sódica a una concentración de aproximadamente 0,01 mM a aproximadamente 10 mM; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la cantidad total de imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo es de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 % en volumen del volumen de la composición farmacéutica; uno o más propulsores, en donde la cantidad total del uno o más propulsores es de aproximadamente el 90 % a aproximadamente el 99,999 % en volumen del volumen de la composición farmacéutica; opcionalmente, uno o más codisolventes seleccionados del grupo que consiste en etanol y propilenglicol, en donde la cantidad total del uno o más codisolventes es de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en volumen del volumen de la composición farmacéutica; en donde la composición farmacéutica se administra al mamífero con un inhalador de dosis medida. En algunas realizaciones, el inhalador de dosis medida suministra de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 10 respiraciones, en donde los tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) son de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra al mamífero que lo necesite por inhalación en una pauta posológica continua. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo se administra una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, siete días a la semana, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende: administrar al mamífero que lo necesite una solución acuosa que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende: administrar al mamífero que lo necesite una solución acuosa que comprende imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, con un nebulizador de líquidos; en donde la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; una o más sales inorgánicas, en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg; y uno o más tampones que mantienen el pH de la solución de aproximadamente 4,0 y 8,0. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende: administrar al mamífero que lo necesite una solución acuosa que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con un nebulizador de líquidos; en donde la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; una o más sales, en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg; y uno o más tampones que mantienen el pH de la solución de aproximadamente 4,0 y 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la

[illegible]

de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0 es citrato. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, sal del mismo, o derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0 es fosfato.

[illegible]

[illegible]

tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, sal del mismo, o derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0 es citrato. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, sal del mismo, o derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal que proporciona la capacidad tamponante para mantener el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0 es fosfato. En algunas realizaciones, el nebulizador es un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, un nebulizador de membrana pulsante, un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas, o un nebulizador que comprende un generador de vibraciones y una cámara acuosa. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos: (i) logra una deposición pulmonar de al menos el 7 % del imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado al mamífero; (ii) proporciona una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución acuosa de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm ; (iii) proporciona: a) un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) del tamaño de gotita de la solución acuosa emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; b) un diámetro volumétrico medio (VMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; y/o c) un diámetro medio de la masa (MMD) de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm ; (iv) proporciona una fracción de partículas finas (FPF= % ≤ 5 micrómetros) de las gotitas emitidas desde el nebulizador de líquidos de al menos aproximadamente el 30 %; (v) proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min; y/o (vi) proporciona al menos aproximadamente el 25 % de la solución acuosa al mamífero. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es hipertensión pulmonar y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es hipertensión pulmonar de tipo 1, 2, 3, 4 y 5 y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es cáncer y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón microcítico y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón no microcítico y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma macrocítico y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es mesotelioma y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar son tumores carcinoides pulmonares o carcinoides bronquiales y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón secundario resultante de enfermedad metastásica y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma bronquioloalveolar y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser sarcoma y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser un linfoma y el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 600 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un

derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros.

- 5 En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es aproximadamente igual o superior a la $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de única dosis de una dosis administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada; y/o la $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es inferior a la $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de una única dosis administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es superior a la $C_{m\acute{a}x}$ en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de una única dosis administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada. En algunas realizaciones, el AUC en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es superior al AUC en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de una única dosis administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es inferior a la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de una única dosis administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada. En algunas realizaciones, el AUC plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de la administración de una única dosis inhalada al mamífero es inferior al AUC plasmática de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se obtiene después de una única dosis administrada por vía oral de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una dosis que es de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 120 % de la dosis inhalada.

- 45 En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros.

- 55 En algunas realizaciones, la administración con el nebulizador de líquidos no incluye un período inicial de aumento de la dosis.

- En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para reducir el riesgo de acontecimientos adversos gastrointestinales (GI) en el tratamiento de un ser humano con imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende: administrar al ser humano que lo necesite una solución acuosa nebulizada que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con un nebulizador de líquidos; en donde la solución acuosa comprende agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; una o más sales inorgánicas, en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de

[illegible]

permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato o la sal del inhibidor de tirosina cinasa por sí misma mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 0,7 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de fosfato o un tampón de citrato o la sal del inhibidor de tirosina cinasa por sí misma mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y, opcionalmente, un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; y opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde una sal de citrato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa para administración por inhalación nebulizada descrita en el presente documento comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; cloruro de sodio de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 % para ajustar la osmolalidad y proporcionar un ion permeable; en donde la sal de fosfato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende agua; compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; una o más sales inorgánicas, en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg; y uno o más tampones que mantienen el pH de la solución de aproximadamente 4,0 y 8,0. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra para tratar una enfermedad pulmonar en el ser humano. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En otras realizaciones, la enfermedad pulmonar es cáncer. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad pulmonar es el estroma asociado con el cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es la hipertensión pulmonar.

En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina a los pulmones en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina, o inhibidor de tirosina cinasa a los pulmones en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros

En algunas realizaciones, la administración con el nebulizador de líquidos no incluye un período inicial de aumento de la dosis.

En algunas realizaciones, de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa se administran al mamífero con un nebulizador de líquidos, teniendo la solución una concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg; y el nebulizador de líquidos es un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas. En algunas realizaciones, de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de la solución acuosa se administran al mamífero con un nebulizador de líquidos, teniendo la solución una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg; y el nebulizador de líquidos es un nebulizador que comprende una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas.

En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a los pulmones en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos suministra de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a los pulmones en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un sistema de inhalación para la administración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, al aparato respiratorio de un ser humano, comprendiendo el sistema: (a) de aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo; y (b) un nebulizador de líquidos de alta eficiencia. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un sistema de inhalación para la administración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, al aparato respiratorio de un ser humano, comprendiendo el sistema: (a) de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml de una solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo; y (b) un nebulizador de líquidos de alta eficiencia. En algunas realizaciones, la solución acuosa es cualquiera de las soluciones acuosas descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, en la solución acuosa es de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la solución acuosa es de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml y la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 200 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, un tampón de fosfato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml; opcionalmente, un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; opcionalmente, un tampón de citrato que mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; en donde la sal de fosfato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa comprende: agua; imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml; en donde la sal de citrato mantiene el pH de la solución de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, la solución acuosa es como se describe en el presente documento.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para lograr una $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que es al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces, al menos 1,5-20 veces, al menos 1,5-15 veces, al menos 1,5-10 veces, al menos 1,5-5 veces o al menos 1,5-3 veces una $C_{\text{máx}}$ de hasta 600 mg de una dosificación administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, comprendiendo el método nebulizar una solución acuosa que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y administrar la solución acuosa nebulizada a un ser humano. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para lograr una $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que es al menos equivalente o superior a una $C_{\text{máx}}$ de hasta 600 mg de una

un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la solución acuosa nebulizada de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se administra.

- 5 En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un ser humano, que comprende administrar una solución acuosa nebulizada que contiene el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde el AUC₀₋₂₄ en el
- 10 tejido pulmonar lograda con la solución nebulizada es al menos 1,5 veces, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 1,5 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces, al menos 1,5-20 veces, al menos 1,5-15 veces, al menos 1,5-10 veces, al menos 1,5-5 veces o al menos 1,5-3 veces el AUC₀₋₂₄ en el tejido pulmonar lograda con una dosificación administrada por vía oral de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un
- 15 derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que es del 80 % al 120 % de la dosificación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la solución acuosa nebulizada de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un ser humano, que
- 20 comprende administrar una solución acuosa nebulizada que contiene el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde el AUC₀₋₂₄ en el tejido pulmonar lograda con la solución nebulizada es al menos 1,5 veces el AUC₀₋₂₄ en el tejido pulmonar lograda con una dosificación administrada por vía oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que es del 80 % al 120 % de la dosificación de imatinib, o
- 25 sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la solución acuosa nebulizada de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

- En un aspecto, en el presente documento se proporciona un método para mejorar el perfil farmacocinético obtenido en un ser humano después de una única administración de dosis oral de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra al ser humano para tratar una enfermedad pulmonar. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar
- 30 idiopática. En algunas realizaciones, la única dosis oral comprende hasta aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el método para mejorar el perfil farmacocinético comprende la etapa de administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético comprende el perfil farmacocinético del tejido pulmonar. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético comprende el perfil farmacocinético del tejido pulmonar y/o el perfil farmacocinético plasmático. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en forma de una solución acuosa con un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, la solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo,
- 35 es como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método para mejorar el perfil farmacocinético comprende además una comparación de los parámetros farmacocinéticos después de la administración por inhalación con los mismos parámetros obtenidos después de la administración oral. En algunas realizaciones, se obtiene una mejora prolongada del perfil farmacocinético mediante administraciones repetidas y frecuentes de la solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento por inhalación. En algunas realizaciones, la administración repetida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación proporciona una exposición pulmonar directa más frecuente que beneficia al ser humano a través de niveles altos repetidos de C_{máx}. En algunas realizaciones, las dosis inhaladas de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administran una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cada dos días, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, siete veces a la semana o cualquier combinación de las mismas.
- 40
- 45
- 50
- 55

- En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro pulmonar, que comprende una solución de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo que tiene una concentración superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro pulmonar, que comprende una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En
- 60
- 65

algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 200,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro pulmonar, que comprende una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y un agente de enmascaramiento del sabor, en donde la solución tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

5 aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

10 aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

15 aproximadamente 200,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de

20 aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente

25 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un recipiente estéril de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 20 ml de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En

40 algunas realizaciones, en el presente documento se describe un recipiente estéril de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 20 ml de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 200 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,001 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

45 aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

50 aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

55 aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

60 aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

65 aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado

de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 200,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el recipiente comprende además un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el recipiente comprende además un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el recipiente comprende además un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar que comprende inhalar un aerosol generado de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar que comprende inhalar un aerosol generado de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 200,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una

osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar intersticial. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es bronquitis crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma macrocítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es mesotelioma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar son tumores carcinoides pulmonares o carcinoides bronquiales. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón secundario resultante de enfermedad metastásica. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma bronquioloalveolar. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser un linfoma. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar conjuntamente, administrar secuencialmente o prescribir conjuntamente (de modo que un médico prescriptor solicite que los medicamentos se tomen en alguna secuencia como terapia combinada para tratar la misma enfermedad) agentes dirigidos al cáncer. En algunas realizaciones, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administran para dirigirse al estroma asociado al cáncer para reducir la proliferación, invasión y metástasis de células neoplásicas, permitir la penetración del agente antineoplásico en las células neoplásicas y reducir la hipertensión intersticial (con lo que se aumenta el acceso del agente antineoplásico a las células neoplásicas internas). En algunas realizaciones, el aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 5 µg de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,001 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 12 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 16 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la

[illegible]

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar que comprende inhalar un aerosol generado de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar que comprende inhalar un aerosol generado de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o

sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición comprende un segundo agente antihipertensivo pulmonar adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar intersticial. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es bronquitis crónica. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es de tipo 1. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es de tipo 2. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es de tipo 3. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es de tipo 4. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es de tipo 5. En algunas realizaciones, la hipertensión pulmonar es secundaria a la fibrosis pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar conjuntamente, administrar secuencialmente o prescribir conjuntamente (de modo que un médico prescriptor solicite que los medicamentos se tomen en alguna secuencia como terapia combinada para tratar la misma enfermedad) agentes dirigidos a la hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, el aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,001 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo,

[illegible]

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar un agente antifibrótico a los pulmones de un paciente, que comprende: introducir en un nebulizador una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o

sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el agente mucolítico se inhala por separado de la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad extrapulmonar que comprende inhalar un aerosol generado de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a

aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el agente mucolítico se inhala por separado de la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar es el corazón. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar son los glóbulos blancos. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar es la médula ósea. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar es el riñón. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar es el hígado. En algunas realizaciones, el objetivo de la enfermedad extrapulmonar es el sistema nervioso central. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento que usan un aerosol o nebulizador para suministrar un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a los pulmones, el aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 5 µg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,001 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la

[illegible]

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad neurológica que comprende la inhalación intranasal de un aerosol generado a partir de una solución que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior

imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un agente mucolítico adecuado para suministro intranasal. En algunas realizaciones, el agente mucolítico se inhala por separado de la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un segundo agente adecuado para suministro intranasal. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro internasal. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro internasal.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento que implica introducir en un nebulizador una solución de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, el método implica una etapa de abrir un recipiente estéril de un solo uso que contiene entre aproximadamente 0,5 ml a aproximadamente 10 ml de una solución de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, para su introducción en un nebulizador.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento que implica introducir en un nebulizador una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, el método implica una etapa de abrir un recipiente estéril de un solo uso que contiene entre aproximadamente 0,01 ml y aproximadamente 10 ml de una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para su introducción en un nebulizador.

En cualquiera de los métodos descritos en el presente documento que implican un nebulizador, el aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 20 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 20 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 5 µg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,001 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 12 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la

[illegible]

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende: una composición farmacéutica que comprende una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en un recipiente estéril, en donde la solución tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado

de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 100,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas realizaciones, el kit comprende además un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el kit comprende además un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, el kit comprende además un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un kit que comprende: una composición farmacéutica que comprende una solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en un recipiente estéril, en donde la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y un pH superior a aproximadamente 4,0, y un nebulizador adaptado para aerosolizar la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para suministro a la cavidad nasal mediante inhalación intranasal.

En algunas realizaciones, la solución tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, que tiene una osmolalidad superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg, y que tiene un pH superior a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,01 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 1,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 2,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 4,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de

fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 8,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 12,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de

5 tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 16,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 20,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de

10 tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente 50,0 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una concentración de iones no permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, el ion permeable es cloruro o bromuro. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o

15 sal del mismo, tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a

20 aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, tiene un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato y citrato. En algunas

25 realizaciones, el kit comprende además un agente mucolítico adecuado para suministro intranasal. En algunas realizaciones, el kit comprende además un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro intranasal. En algunas realizaciones, el kit comprende además un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro intranasal. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas

30 realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor

35 de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar intersticial a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad pulmonar

40 intersticial. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis pulmonar inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor

45 de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar vascular a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad pulmonar vascular, incluyendo hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad pulmonar vascular. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene hipertensión portopulmonar. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración

50 mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor

55 de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad pulmonar es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma macrocítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es mesotelioma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar son tumores carcinoides pulmonares o carcinoides bronquiales. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón secundario resultante de enfermedad metastásica. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas

60 realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma bronquioloalveolar. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser un linfoma. En algunas realizaciones, el

65

sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad pulmonar es cáncer. En algunas realizaciones, el objetivo terapéutico para dicho cáncer pulmonar es el estroma tumoral. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad pulmonar es hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de cánceres regionales que incluyen leucemia y linfoma. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia mieloide crónica (LMC). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph-positiva recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas asociadas con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin mutación D816V c-KIT o con una mutación desconocida. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) que tiene la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFRa (deleción del alelo CHIC2) o la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-alfa negativa o desconocida. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene dermatofibrosarcoma protuberante irrecesable, recidivante y/o metastásico.

Un método para tratar una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene fibrosis extrapulmonar, enfermedades inflamatorias y/o relacionadas con la toxicidad a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis hepática, toxicidad renal y toxicidad cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis hepática. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene aterosclerosis. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de exposición pulmonar y/o absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de infecciones víricas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la viruela. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas

realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomielitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de La Crosse. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad se selecciona de infección vírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene citomegalovirus (CMV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomielitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de La Crosse. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo ventilación mecánica. En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad neurológica, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Sólo forman parte de la invención y de las reivindicaciones las soluciones acuosas para inhalación nebulizada. J 2 En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro pulmonar, que comprende un polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina

cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 12 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 16 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 30 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 40 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 50 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 60 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 70 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 80 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 90 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 100 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 110 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 120 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 130 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 140 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 150 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 160 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 170 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 180 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 190 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido puede administrarse en una o más dosis. En algunas realizaciones, el polvo puede administrarse puro. En algunas realizaciones, el polvo comprende además un agente portador. En algunas realizaciones, el agente portador se selecciona del grupo que consiste en lactosa.

El suministro eficiente del fármaco a los pulmones a través de inhaladores de polvo seco (DPI) depende de varios factores, incluidos el dispositivo inhalador, la formulación y la maniobra de inhalación. La preparación de formulaciones de DPI ideales requiere controlar las características generales de la formulación a nivel de partículas y volumen para garantizar el suministro del fármaco a las regiones de las vías respiratorias bajas. En las formulaciones de DPI, es habitual mezclar partículas de fármaco micronizadas (de menos de 5 micrómetros de tamaño) con partículas portadoras más grandes para abordar problemas de fluidez y variabilidad de la dosis. La concentración típica de fármaco en formulaciones de DPI con fármaco-portador es baja (por ejemplo, 1 fármaco: 67,5 portador), pero puede variar dependiendo de las propiedades de dispersión del aerosol de la formulación. Por lo tanto, durante la mezcla de fármaco-transportador, las partículas de fármaco se adherirán preferentemente a los sitios de unión activos (áreas más adhesivas) en la superficie del portador y se espera que se separen de la superficie del portador tras la inhalación. La redispersión del fármaco se considera lo más importante para que las partículas de fármaco lleguen a las regiones profundas de las vías respiratorias pulmonares. Por lo general, solo pequeñas cantidades de fármaco alcanzan las regiones de las vías respiratorias bajas debido a la fuerte adhesión fármaco-transportador. De hecho, la redispersión del fármaco es una función del equilibrio entre las fuerzas de cohesión (entre las partículas de fármaco) y las fuerzas

adhesivas (entre el fármaco y las partículas del portador). Para aerosolizar las partículas de fármaco, la fuerza inspiratoria del paciente debe superar las fuerzas adhesivas fármaco-transportador que dependen de las propiedades fisicoquímicas tanto de las partículas de fármaco como de las partículas del portador. En consecuencia, las características de las partículas del portador deben estar bien controladas en términos de tamaño, morfología, forma cristalina, energía superficial, etc. Se ha informado de que es probable que las diferencias en el tamaño de las partículas del portador tengan un impacto significativo en el rendimiento de la aerosolización del DPI. La presencia de partículas finas en la superficie del portador puede reducir el área de contacto fármaco-transportador y, en consecuencia, las fuerzas de adhesión fármaco-transportador, lo que conduce a un mejor rendimiento del DPI. Se observó un mejor rendimiento de aerosolización cuando la densidad de contacto del portador era mayor, mientras que no se encontró correlación entre la fluidez del portador y el rendimiento del DPI. Los portadores con energía superficial dispersiva reducida produjeron una fracción de partículas finas (FPF) más alta del fármaco tras la aerosolización. Las partículas portadoras con mayor relación de elongación o mayor rugosidad superficial mostraron propiedades de inhalación favorables.

En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro pulmonar, que comprende un polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En otro aspecto más, en el presente documento se describe un recipiente de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En otro aspecto más, en el presente documento se describe un recipiente de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En un aspecto adicional, se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar que comprende la inhalación de un aerosol de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 12 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 16 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 30 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 40 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 50 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 60 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 70 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 80 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 90 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 100 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 110 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 120 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 130 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 140 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 150 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 160 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 170 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 180 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 190 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 140 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 150 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 160 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 170 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 180 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 190 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el polvo seco comprende además un agente portador. En algunas realizaciones, el agente portador es lactosa.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene enfermedad pulmonar intersticial a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En otro aspecto más, en el presente documento se describe un recipiente de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En otro aspecto más, en el presente documento se describe un recipiente de un solo uso que comprende de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un contenido de dosificación superior a aproximadamente el 1 %. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es enfermedad pulmonar intersticial. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar intersticial es fibrosis pulmonar inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es bronquitis crónica. En algunas realizaciones, el aerosol de polvo seco comprende partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, el aerosol tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros de diámetro volumétrico medio y una desviación geométrica típica del tamaño de partícula inferior o igual a 3 micrómetros. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,005 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,01 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,05 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 0,5 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 1,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 2,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 4,0 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 8 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 12 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 16 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 30 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 40 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 50 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 60 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 70 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el contenido de dosis es al menos 80 mg de imatinib, o sal del

[illegible]

- etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 30 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 5 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 40 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 50 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 10 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 60 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 70 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 15 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 80 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 90 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 20 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 100 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 110 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 25 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 120 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 130 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 30 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 140 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 150 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 35 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 160 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 170 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la
- 40 etapa de inhalación suministra una dosis de al menos 180 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación se realiza en menos de aproximadamente 5 respiraciones. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación se realiza en menos de aproximadamente 3 respiraciones. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación se realiza en menos de aproximadamente 2 respiraciones. En algunas realizaciones, la etapa de inhalación se realiza en una sola respiración. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de abrir un recipiente de polvo seco de un solo uso que contiene entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg de formulación de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo para su
- 45 introducción en un inhalador de polvo seco. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de abrir un recipiente de polvo seco de un solo uso que contiene entre aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de formulación de polvo seco que contiene imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo para su introducción en un inhalador de polvo seco.
- 50 En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene enfermedad pulmonar vascular a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o
- 55 sal del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad pulmonar vascular, incluyendo hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad pulmonar vascular. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene hipertensión portopulmonar. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.
- 60 En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o
- 65 sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad pulmonar es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón

microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma macrocítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es mesotelioma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar son tumores carcinoides pulmonares o carcinoides bronquiales. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón secundario resultante de enfermedad metastásica. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma bronquioloalveolar. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser un linfoma. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un cáncer extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de cánceres regionales, incluida leucemia y linfoma. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia mieloide crónica (LMC). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph-positiva recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas asociadas con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin mutación D816V c-KIT o con una mutación desconocida. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) que tiene la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α (deleción del alelo CHIC2) o la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-alfa negativa o desconocida. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene dermatofibrosarcoma protuberante irrecable, recidivante y/o metastásico.

Un método para tratar una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene fibrosis extrapulmonar, enfermedades inflamatorias y/o relacionadas con la toxicidad a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis hepática, toxicidad renal y toxicidad cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis hepática. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene aterosclerosis. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección a través de la inhalación oral de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de exposición pulmonar y/o absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de infecciones víricas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la viruela. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene citomegalovirus (CMV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomiелitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis

equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de La Crosse. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad se selecciona de infección vírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene citomegalovirus (CMV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomielitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de La Crosse. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo ventilación mecánica. En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad neurológica, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad neurológica, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol de polvo seco que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad es neurofibromatosis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene neurofibromatosis tipo I. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene tolerancia a los opioides. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene un tumor desmoide. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un kit que comprende: una composición farmacéutica que comprende una formulación de polvo seco de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en un recipiente, en donde el contenido de dosificación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a aproximadamente el 1 %; y un inhalador de polvo seco adaptado para aerosolizar la formulación de polvo seco de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro

[illegible]

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor

de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar intersticial a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad pulmonar intersticial. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis pulmonar inducida por radioterapia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene bronquitis crónica. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene fibrosis extrapulmonar, enfermedades inflamatorias y/o relacionadas con la toxicidad a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis hepática, toxicidad renal y toxicidad cardíaca.

En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene fibrosis renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad renal. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene toxicidad cardíaca. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad neurológica, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad neurológica a través de la inhalación intranasal de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente, en donde el paciente evita una función hepática anómala manifestada por una anomalía de grado 2 o superior tras la administración oral de uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende administrar a dicho paciente imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en dosis inferiores a 600 mg al día. En algunas realizaciones, las "anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) o gamma-glutamyl transferasa (GGT) superiores a 2,5 veces e inferiores o iguales a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). Las anomalías de la función hepática de grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces e inferiores o iguales a 3 veces el LSN. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se suministra al paciente por inhalación oral o inhalación intranasal. En algunas realizaciones, dicho uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste en alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de medir uno o más biomarcadores de la función hepática. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 10 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 2 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a 10 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a 0,5 µg/ml. En algunas realizaciones, la C_{máx} sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es superior a 0,1 µg/ml.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un

derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente con enfermedad pulmonar, enfermedad extrapulmonar y enfermedad del sistema nervioso central, en donde el paciente evita una función hepática anómala manifestada por una anomalía de grado 2 o superior tras la administración oral de uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende administrar a dicho paciente imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en dosis inferiores a 600 mg al día. En algunas realizaciones, las "anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) o gamma-glutamyl transferasa (GGT) superiores a 2,5 veces e inferiores o iguales a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). Las anomalías de la función hepática de grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces e inferiores o iguales a 3 veces el LSN. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se suministra al paciente por inhalación oral o inhalación intranasal. En algunas realizaciones, dicho uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste en alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de medir uno o más biomarcadores de la función hepática. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 2 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,1 µg/ml.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente con cáncer, en donde el paciente evita una función hepática anómala manifestada por una anomalía de grado 2 o superior tras la administración oral de uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende administrar a dicho paciente imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en dosis inferiores a 600 mg al día. En algunas realizaciones, las "anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) o gamma-glutamyl transferasa (GGT) superiores a 2,5 veces e inferiores o iguales a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). Las anomalías de la función hepática de grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces e inferiores o iguales a 3 veces el LSN. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se suministra al paciente por inhalación oral o inhalación intranasal. En algunas realizaciones, dicho uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste en alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de medir uno o más biomarcadores de la función hepática. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 2 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,1 µg/ml.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente con una infección vírica, en donde el paciente evita una función hepática anómala manifestada por una anomalía de grado 2 o superior tras la administración oral de uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende administrar a dicho paciente imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en dosis inferiores a 600 mg al día. En algunas realizaciones, las "anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) o gamma-glutamyl transferasa (GGT) superiores a 2,5 veces e inferiores o iguales a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). Las anomalías de la función hepática de grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces e inferiores o iguales a 3 veces el LSN. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de

fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se suministra al paciente por inhalación oral o inhalación intranasal. En algunas realizaciones, dicho uno o más biomarcadores de la función hepática se seleccionan del grupo que consiste en alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina. En algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de medir uno o más biomarcadores de la función hepática. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 2 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,1 µg/ml.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente, en donde el paciente evita la incidencia de náuseas, diarrea, cefaleas, dolores/calambres en las piernas, retención de líquidos, alteraciones visuales, picazón y sarpullido, menor resistencia a las infecciones, hematomas o sangrado, pérdida de apetito, aumento de peso, reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), dolor de cabeza, edema, insuficiencia cardíaca congestiva observada después de la administración oral, que comprende administrar a dicho paciente imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en dosis inferiores a 600 mg al día. En algunas realizaciones, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se suministra al paciente por inhalación oral o inhalación intranasal. En algunas realizaciones, la incidencia de náuseas, diarrea, cefaleas, dolores/calambres en las piernas, retención de líquidos, alteraciones visuales, picazón y sarpullido, menor resistencia a las infecciones, hematomas o sangrado, pérdida de apetito, aumento de peso, reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), dolor de cabeza, edema y/o acontecimientos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva es inferior a aproximadamente el 10 %. En algunas realizaciones, la incidencia de náuseas, diarrea, cefaleas, dolores/calambres en las piernas, retención de líquidos, alteraciones visuales, picazón y sarpullido, menor resistencia a las infecciones, hematomas o sangrado, pérdida de apetito, aumento de peso, reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), dolor de cabeza, edema y/o acontecimientos adversos relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva es inferior a aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, la incidencia de náuseas, diarrea, cefaleas, dolores/calambres en las piernas, retención de líquidos, alteraciones visuales, picazón y sarpullido, menor resistencia a las infecciones, hematomas o sangrado, pérdida de apetito, aumento de peso, reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), dolor de cabeza, edema y/o acontecimientos adversos relacionados con insuficiencia cardíaca congestiva es inferior a aproximadamente el 1 %. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 2 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 1 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,5 µg/ml. En algunas realizaciones, la Cmáx sanguínea tras la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es inferior a 0,1 µg/ml.

En un aspecto, en el presente documento se describe un método para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para tratar a un paciente con resistencia a la terapia con inhibidores de tirosina cinasa. Los tipos de resistencia incluyen la amplificación del gen de la tirosina cinasa, que aumenta el número de copias de la proteína tirosina cinasa, las mutaciones del gen de la tirosina cinasa que alteran la capacidad del inhibidor de la tirosina cinasa para unirse a la tirosina cinasa y los niveles plasmáticos de alfa-glucoproteína (AGP). Por ejemplo, se ha demostrado que la AGP se une al imatinib en concentraciones fisiológicas *in vitro* e *in vivo*, y bloquea la capacidad del imatinib para inhibir la actividad de la cinasa de una manera dependiente de la dosis. Finalmente, la activación de las vías independientes de la tirosina cinasa. La inhalación suministra imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, directamente al tejido pulmonar. Esta administración proporciona niveles del fármaco en los pulmones que no son posibles mediante la administración oral. Además, mediante el suministro por inhalación directo en los pulmones, se reducen o evitan los acontecimientos adversos asociados con los altos niveles de dosis orales requeridos. Además, el suministro por inhalación directo en los pulmones aborda tres problemas clave asociados con la resistencia: 1. El suministro pulmonar directo evita la absorción de AGP, lo que permite una dosificación máxima en el compartimento pulmonar; 2. El suministro pulmonar directo administra dosis pulmonares más altas que las posibles mediante la administración oral. Esto permite una dosificación suficiente para superar los aumentos en el número de copias de la tirosina cinasa resultantes de la amplificación del gen de la tirosina cinasa; 3.

El suministro pulmonar directo administra dosis pulmonares más altas que las posibles mediante la administración oral, aplicando así una influencia terapéutica antes de la mutación de la tirosina cinasa; 4. El suministro pulmonar directo administra dosis pulmonares más altas que las posibles mediante la administración oral, suministrando así una dosis pulmonar suficiente necesaria para superar la resistencia a la tirosina cinasa; 5. Dado que el suministro pulmonar directo requiere dosis más pequeñas que la administración oral para lograr niveles terapéuticos pulmonares superiores, la dosis pulmonar superior alcanzada inicialmente se elimina a niveles inferiores a los que se mantienen después de la administración oral y, por lo tanto, se proyecta que reduzca o elimine la presión selectiva mutante. En este último punto, se reduce la frecuencia de las mutaciones compensatorias de la vía de la tirosina cinasa y de las vías que no son de la tirosina cinasa. 6. Dado que el suministro pulmonar directo requiere dosis más pequeñas que la administración oral para lograr niveles terapéuticos pulmonares superiores, se reduce la exposición sistémica y se reducen o eliminan los efectos secundarios comunes con la vía y la dosis de administración oral. En otra realización, los métodos descritos para evitar la resistencia en el compartimento pulmonar también pueden reducir, evitar o superar la resistencia en enfermedades extrapulmonares. En algunas realizaciones, se suministran al paciente menos de 600 mg al día de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por inhalación. En algunas realizaciones, se suministran al paciente menos de 400 mg, menos de 300 mg, menos de 200 mg, menos de 100 mg, menos de 90 mg, menos de 80 mg, menos de 70 mg, menos de 60 mg, menos de 50 mg, menos de 40 mg, menos de 30 mg, menos de 20 mg, menos de 10 mg o menos de 5 mg al día de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por inhalación. En algunas realizaciones, se suministran al paciente menos de 200 mg al día de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación. En algunas realizaciones, se suministran al paciente menos de 200 mg, menos de 150 mg, menos de 100 mg, menos de 50 mg, menos de 20 mg, menos de 16 mg, menos de 12 mg, menos de 8 mg, menos de 4 mg, menos de 2 mg, menos de 1 mg, menos de 0,5 mg, menos de 0,1 mg, menos de 0,05 mg, o menos de 0,01 mg al día de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación. En algunas realizaciones, se suministra imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por inhalación una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, se suministra imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día o más de seis veces al día. En algunas realizaciones, se suministra imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

En algunas realizaciones, se suministran al paciente hasta 600 mg de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por inhalación por dosis. En algunas realizaciones, se suministran al paciente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 6 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 200 mg, de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por inhalación por dosis. En algunas realizaciones, se suministran al paciente hasta aproximadamente 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación por dosis. En algunas realizaciones, se suministran al paciente de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 4,0 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 8,0 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 16,0 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación por dosis. En algunas realizaciones, se suministra imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal

del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En algunas realizaciones, se suministra imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días o semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o mensualmente.

En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhalado, en donde el agente es imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, en donde el agente está en una partícula menor de 5 micrómetros de diámetro aerodinámico medio de la masa o menor de 10 micrómetros de diámetro volumétrico medio, en donde la composición, tras su inhalación, suministra una dosis al pulmón superior a aproximadamente 0,0005 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por gramo o 1 micromol por kilogramo de tejido pulmonar humano adulto.

En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente inhalado, en donde el agente es imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde el agente está en una partícula menor de 5 micrómetros de diámetro aerodinámico medio de la masa o menor de 10 micrómetros de diámetro volumétrico medio, en donde la composición, tras su inhalación, suministra una dosis al pulmón superior a aproximadamente 0,00000025 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por gramo o aproximadamente 0,5 nanomoles por kilogramo de tejido pulmonar humano adulto.

En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro en aerosol al pulmón, que comprende una solución donde el principio farmacéutico activo es imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a una concentración entre 0,01 mg/ml y 100 mg/ml en aumentos unitarios de aproximadamente 0,01 mg/ml de composición. A modo de ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 35 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 45 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 55 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 85 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición es una formulación estable y soluble en agua. En un aspecto, en el presente documento se describe una composición farmacéutica para suministro en aerosol al pulmón, que comprende una solución donde el principio farmacéutico activo es imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y la concentración está entre 0,001 mg/ml y 200 mg/ml en aumentos unitarios de aproximadamente 0,001 mg/ml de composición. A modo de ejemplo, aproximadamente 0,001 mg/ml, aproximadamente 0,005 mg/ml, aproximadamente 0,01 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1,0 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 70 mg/ml, aproximadamente 80 mg/ml, aproximadamente 90 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 110 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, aproximadamente 130 mg/ml, aproximadamente 140 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 160 mg/ml, aproximadamente 170 mg/ml, aproximadamente 180 mg/ml, aproximadamente 190 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, la composición es una formulación estable y soluble en agua. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 50 mOsmol/kg de composición en aumentos unitarios de aproximadamente 1 mOsmol/kg. A modo de ejemplo, superior a aproximadamente 50 mOsmol/kg, aproximadamente 100 mOsmol/kg, aproximadamente 150 mOsmol/kg, aproximadamente 200 mOsmol/kg, aproximadamente 250 mOsmol/kg, aproximadamente 300 mOsmol/kg, aproximadamente 350 mOsmol/kg, aproximadamente 400 mOsmol/kg, aproximadamente 450 mOsmol/kg, aproximadamente 500 mOsmol/kg, aproximadamente 550 mOsmol/kg, aproximadamente 600 mOsmol/kg, aproximadamente 650 mOsmol/kg, aproximadamente 700 mOsmol/kg, aproximadamente 750 mOsmol/kg, aproximadamente 800 mOsmol/kg, aproximadamente 850 mOsmol/kg, aproximadamente 900 mOsmol/kg, aproximadamente 950 mOsmol/kg, aproximadamente 1000 mOsmol/kg, superior a aproximadamente 1500 mOsmol/kg o aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el pH es superior a aproximadamente 3,0 en aumentos unitarios de pH de aproximadamente 0,1. A modo de ejemplo, un pH de aproximadamente 3, un pH de aproximadamente 3,5, un pH de aproximadamente 4, un pH de aproximadamente 4,5, un pH de aproximadamente 5, un pH de aproximadamente 5,5, un pH de aproximadamente 6, un pH de aproximadamente 6,5, un pH de aproximadamente 7, un pH de aproximadamente 7,5, un pH de aproximadamente 8, un pH de aproximadamente 8,5, un pH de aproximadamente 9, un pH de aproximadamente 9,5, un pH de aproximadamente 10 un pH de aproximadamente 10,5 y un pH de aproximadamente 11. En algunas realizaciones, el pH se equilibra mediante la inclusión de un tampón orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, citrato, ácido málico, malato, piridina, ácido fórmico, formiato, piperazina, ácido succínico, succinato, histidina, maleato, bis-tris, pirofosfato, ácido fosfórico, fosfato, PIPES, ACES, MES, ácido cacodílico, ácido carbónico, carbonato, ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético). En algunas

realizaciones, la solución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, contiene una concentración de iones permeables. En algunas realizaciones, el ion permeable se selecciona del grupo que consiste en bromo, cloruro y litio. En algunas realizaciones, la concentración de iones permeables es de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM en aumentos de aproximadamente 0,1 mM. A modo de ejemplo, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 50 mM, aproximadamente 60 mM, aproximadamente 70 mM, aproximadamente 80 mM, aproximadamente 90 mM, aproximadamente 100 mm, aproximadamente 150 mM, aproximadamente 200 mM, aproximadamente 250 mM y aproximadamente 300 mM. En algunas realizaciones, la composición comprende además un agente de enmascaramiento del sabor. En algunas realizaciones, el agente de enmascaramiento del sabor se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, ascorbato, catión multivalente y citrato. En algunas realizaciones, la concentración del agente de enmascaramiento del sabor es de 0,01 mM a aproximadamente 50 mM en aumentos de aproximadamente 0,01 mM. En algunas realizaciones, la concentración de agente de enmascaramiento del sabor es de aproximadamente 0,01 mM, aproximadamente 0,05 mM, aproximadamente 0,1 mM, aproximadamente 0,2 mM, aproximadamente 0,3 mM, aproximadamente 0,4 mM, aproximadamente 0,5 mM, aproximadamente 0,6 mM, aproximadamente 0,7 mM, aproximadamente 0,8 mM, aproximadamente 0,9 mM, aproximadamente 1 mM, aproximadamente 2 mM, aproximadamente 3 mM, aproximadamente 4 mM, aproximadamente 5 mM, aproximadamente 6 mM, aproximadamente 7 mM, aproximadamente 8 mM, aproximadamente 9 mM, aproximadamente 10 mM, aproximadamente 15 mM, aproximadamente 20 mM, aproximadamente 25 mM, aproximadamente 30 mM, aproximadamente 35 mM, aproximadamente 40 mM, aproximadamente 45 mM y aproximadamente 50 mM.

En algunas realizaciones, las formulaciones descritas en el presente documento se introducen en un envase primario. En algunas realizaciones, el material de envasado primario se toma del grupo que consiste en vidrio o plástico, en donde los materiales plásticos se pueden seleccionar del grupo que consiste en polietileno de baja densidad (LDPE), polipropileno de alta densidad (HDPP) o polietileno de alta densidad (HDPE). En algunas realizaciones, el envase primario consiste en un vial, una jeringa o una ampolla. En algunas realizaciones, la composición está protegida de la luz.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan en condiciones de oxígeno reducido o para que resulten en condiciones de oxígeno reducido. En algunas realizaciones, el oxígeno se reduce rociando el diluyente de la formulación antes de la adición del principio farmacéutico activo. Los gases de burbujeo pueden seleccionarse del grupo que consiste en dióxido de carbono, argón o nitrógeno. En algunas realizaciones, el oxígeno se reduce burbujeando el diluyente de la formulación después de la adición del principio farmacéutico activo. Los gases de burbujeo pueden seleccionarse del grupo que consiste en dióxido de carbono, argón o nitrógeno. En algunas realizaciones, la exposición al oxígeno se reduce reemplazando el espacio superior de gas ambiental del recipiente de formulación por un gas inerte. Los gases inertes pueden seleccionarse del grupo que consiste en argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la exposición al oxígeno se reduce reemplazando el espacio superior de gas ambiental del recipiente de envasado primario por un gas inerte. Los gases inertes pueden seleccionarse del grupo que consiste en argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, la exposición al oxígeno se reduce insertando el envase primario en un recipiente de envasado secundario impermeable al gas.

En algunas realizaciones, la exposición al oxígeno se reduce reemplazando el espacio superior de gas ambiental del envase secundario por un gas inerte. Los gases inertes pueden seleccionarse del grupo que consiste en argón o nitrógeno.

En algunas realizaciones, el aerosol para suministro a los pulmones de un mamífero descrito en el presente documento contiene una fracción de partículas finas entre el 10 y el 100 % con unidades de aumento del 1 %. A modo de ejemplo, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % y aproximadamente el 100 %. En algunas realizaciones, la dosis de partículas finas es entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 600 mg de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la dosis de partículas finas es entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo, aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1 mg en aumentos de 0,01 mg. A modo de ejemplo adicional, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg,

aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 200 mg en aumentos de 0,1 mg. A modo de ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,005 mg, aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, y aproximadamente 0,5 mg en aumentos de 0,001 mg. A modo de ejemplo adicional, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 180 mg y aproximadamente 200 mg en aumentos de 0,1 mg.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un agente mucolítico adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso o antiinfeccioso adecuado para administración pulmonar. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un segundo agente antiinflamatorio adecuado para administración pulmonar. En algunas realizaciones, la composición puede administrarse conjuntamente con un segundo agente antifibrótico o antineoplásico o antiinfeccioso adecuado para suministro pulmonar. En algunas realizaciones, la composición administró conjuntamente un segundo agente antiinflamatorio adecuado para suministro pulmonar.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Farmacocinética del tejido pulmonar tras el suministro intratraqueal en aerosol de fosfato de imatinib.
Figura 2. Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal fumarato de imatinib cristalina.
Figura 3. Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal clorhidrato de imatinib cristalina.
Figura 4. Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 1).
Figura 5. Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 2).
Figura 6. Patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 3).

Descripción detallada

Varias enfermedades pulmonares indeseables, tales como enfermedad pulmonar intersticial (EPI; y enfermedades de subclases en la misma), cáncer (cáncer de pulmón; y enfermedades de subclases en el mismo), las indicaciones fibróticas de los pulmones, los riñones, el corazón y los ojos, las infecciones víricas y las enfermedades del sistema nervioso central son áreas actuales de necesidad clínica no satisfecha.

En la fibrosis, la cicatrización cumple una valiosa función de curación después de una lesión. Sin embargo, el tejido puede cicatrizar progresivamente después de lesiones más crónicas o repetidas, lo que da como resultado una función anómala. En el caso de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI; y otras subclases de EPI), si una proporción suficiente del pulmón se cicatriza, se puede producir insuficiencia respiratoria. En cualquier caso, la cicatrización progresiva puede ser el resultado de una serie recurrente de lesiones en diferentes regiones del órgano o de la imposibilidad de detener el proceso de reparación después de que la lesión se haya curado. En dichos casos, el proceso de cicatrización se vuelve descontrolado y desregulado. En algunas formas de enfermedad fibrosante, la cicatrización permanece localizada en una región limitada, pero en otras puede afectar un área más difusa y extensa dando como resultado un fallo orgánico directo o asociado.

En caso de lesión epitelial, las células epiteliales se activan para liberar varios mediadores profibróticos, incluidos los potentes factores de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la endotelina, otras citocinas, las metaloproteinasas y el factor tisular mediador de la coagulación. De manera importante, la célula epitelial desencadenada se vuelve vulnerable a la apoptosis y junto con una aparente incapacidad para restaurar la capa de células epiteliales son las anomalías más fundamentales en la enfermedad fibrótica.

En condiciones tales como enfermedades, las respuestas fisiológicas caracterizadas por el control de factores profibróticos con derivado de fenilaminopirimidina, tal como imatinib, pueden ser beneficiosas para atenuar y/o revertir la fibrosis, tratar el cáncer, infecciones o enfermedades del sistema nervioso central. En el presente documento se contemplan estrategias terapéuticas que aprovechan dichos efectos de derivados de fenilaminopirimidina y/o imatinib en estas y otras indicaciones.

El mecanismo de acción de los derivados de fenilaminopirimidina, tales como imatinib, es la inhibición de tirosina cinasas específicas. Las tirosina cinasas regulan muchos procesos celulares, incluidos el crecimiento y la supervivencia, y la actividad desregulada de estas enzimas se ha implicado en la transformación maligna en diversas neoplasias. Por lo tanto, los inhibidores específicos de las tirosina cinasas son agentes terapéuticos atractivos. BCR-ABL funciona como una tirosina cinasa activada constitutivamente y el análisis mutagénico ha demostrado que esta actividad es esencial para la función transformadora de la proteína. El mesilato de imatinib se une a los aminoácidos del sitio de unión de ATP de la tirosina cinasa BCR/ABL y estabiliza la forma inactiva de BCR/ABL que no se une al ATP, lo que evita la autofosforilación de la tirosina y, a su vez, la fosforilación de sus sustratos. Este proceso, en última instancia, da como resultado la "desconexión" de las vías de señalización cadena abajo que promueven la leucemogénesis. Un agente que bloqueara específicamente la actividad de la tirosina cinasa ABL sería una terapia dirigida ideal para la LMC. Además de la actividad contra BCR/ABL, el derivado de fenilaminopirimidina y el imatinib tienen actividad contra otras tirosina cinasas importantes en otros procesos patológicos.

En la leucemia mieloide crónica (LMC), un gen de fusión BCR-ABL, que es el resultado de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, visible citogenéticamente como un cromosoma 22 acortado (cromosoma Filadelfia [Ph]). Se ha demostrado que BCR-ABL está directamente asociado con la patogénesis de la LMC, y que la actividad constitutiva de la tirosina cinasa es central para la capacidad de BCR-ABL de transformar células hematopoyéticas *in vitro* e *in vivo*. La activación de múltiples vías de transducción de señales en células transformadas con BCR-ABL conduce a una mayor proliferación, una menor dependencia del factor de crecimiento y la apoptosis, y una interacción perturbada con la matriz extracelular y el estroma. Se cree que la expresión de BCR-ABL confiere a una célula progenitora hematopoyética pluripotente y/o su descendencia una ventaja de crecimiento y supervivencia sobre las células normales, lo que con el tiempo conduce a la manifestación clínica de la LMC. En respuesta, se creó imatinib como un inhibidor de la tirosina cinasa específica de BCR-ABL.

Los estudios que usan enzimas purificadas mostraron que imatinib inhibe de forma potente todas las tirosina cinasas ABL. Esto incluye ABL celular, ABL vírica (v-ABL) y BCR-ABL. Por el contrario, el compuesto fue inactivo contra las serina/treonina cinasas, no inhibió el dominio intracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y mostró una inhibición débil o nula de la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R1 y VEGF-R2), receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-R1), tirosina cinasa con homología de inmunoglobulina y EGF 2 (TIE-2 [TEK]), c-MET y tirosina cinasas no receptoras de la familia SRC (FGR, LYN y LCK).

Los resultados del ensayo de cinasa se confirmaron en estirpes celulares en las que se encontró que imatinib inhibe la actividad de la cinasa ABL con valores de concentración inhibitoria del 50 % (CI50) que varían entre 0,1 y 0,35 μM . También se ensayaron numerosas estirpes celulares Ph+ procedentes de pacientes con LMC o leucemia linfoblástica aguda (LLA). En la mayoría de estas líneas, los valores de CI50 también estaban en el intervalo de 0,1 a 0,5 μM , lo que indica que el compuesto penetra eficazmente la membrana celular.

En consonancia con su perfil *in vitro*, imatinib inhibió la señalización del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas activado por ligando (PDGFR), con una CI50 de 0,1 a 1 μM . Además, el compuesto inhibió de forma potente la autofosforilación del receptor KIT tras la unión de su ligando análogo, el factor de células madre (SCF), y suprimió la autofosforilación de KIT en una estirpe celular establecida a partir de un paciente con un tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) con una mutación Kit activadora.

Se ensayó la actividad antiproliferativa de imatinib contra una diversidad de estirpes celulares que expresaban proteínas ABL activadas. La CI50 *in vitro* para la inhibición de la proliferación generalmente fue paralela a los valores de CI50 para la inhibición de la actividad de la cinasa BCR-ABL observada en ensayos celulares. La exposición a imatinib provocó muerte celular apoptótica. Estudios adicionales demostraron actividad en células leucémicas frescas de pacientes con LMC y Ph+ e inhibición selectiva de la formación de colonias por células progenitoras comprometidas de pacientes con LMC.

El imatinib inhibió fuertemente la proliferación de fibroblastos de ratón BALB/c 3T3 transformados por v-sis, que proliferan de forma autónoma debido a la producción autocrina de PDGF. Además, el compuesto suprimió de forma dependiente de la dosis la proliferación estimulada por PDGF de células de músculo liso de aorta de rata A10, pero no afectó al crecimiento inducido por suero. Las células que expresaban una proteína de fusión del receptor de TEL-PDGF también fueron sensibles al imatinib. Las actividades proliferativas del receptor de PDGF (PDGFR) y otras tirosina cinasas en la patogénesis de la FPI condujeron a investigaciones *in vivo* e *in vitro* que evaluaron imatinib como un posible inhibidor de la fibrosis pulmonar. El imatinib se identificó como un potente inhibidor de la transformación y proliferación de fibroblastos-miofibroblastos pulmonares, así como de la producción de la matriz extracelular a través de la inhibición de la señalización de PDGF y del factor de crecimiento transformante (TGF)- β . Además, el imatinib también inhibió la fibrosis en modelos de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Curiosamente, como mecanismo paralelo, también se ha explorado la capacidad del imatinib para interrumpir también la señalización de TGF- β . Se ha demostrado que la fibrosis inducida por TGF- β está mediada por la activación de la tirosina cinasa Abelson (Abl). En estos estudios, los fibroblastos respondieron a TGF- β estimulando la actividad de la cinasa c-Abl independientemente de la fosforilación de Smad2/3 o la activación de PDGFR. Además, la inhibición de c-Abl por imatinib impidió la expresión del gen de la matriz extracelular (ECM) inducida por TGF- β , la transformación morfológica y la proliferación

celular independientemente de cualquier efecto sobre la señalización de Smad. En conjunto, el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática u otras enfermedades fibróticas con imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina puede presentar un efecto dual.

- 5 También se encontró que el imatinib inhibe el crecimiento mediado por el factor de células madre (SCF) de estirpes celulares de cáncer de pulmón microcítico. Los valores de CI50 para la inhibición de la autofosforilación y proliferación de KIT fueron 0,1 y 0,3 μ M, respectivamente.

- 10 Debido a los tres objetivos conocidos de imatinib (como Gleevec), se puede especular que muchos cánceres potenciales son buenos candidatos para las pruebas clínicas de este nuevo fármaco. Sin embargo, se seleccionó la LMC como la primera indicación para las pruebas clínicas. Clínicamente, la LMC es una enfermedad crónica que evoluciona a través de tres estadios sucesivos, desde la fase crónica hasta el estadio final de crisis blástica que se asemeja a la leucemia aguda. En general, el tiempo de supervivencia medio de los pacientes con LMC recién diagnosticada es de aproximadamente 5-6 años con una pauta de tratamiento basada en interferón. El primer ensayo
- 15 trató a los pacientes con dosis orales que variaban de 25 a 1.000 mg al día, y no se identificó una dosis máxima tolerada, a pesar de una tendencia a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos de grado III-IV en dosis de 750 mg o superiores. Por otra parte, se describió una clara relación de respuesta a la dosis con respecto a la eficacia en pacientes con LMC en fase crónica. A dosis de 300 mg o superiores, el 98 % de los pacientes alcanzaron una respuesta hematológica completa, y los niveles séricos mínimos estuvieron por encima de las concentraciones
- 20 requeridas para la actividad *in vitro*. Posteriormente, un modelo matemático de la relación entre dosis y respuesta, medida por recuentos de leucocitos después de cuatro semanas de terapia, confirmó que las dosis orales de 400 mg y superiores eran óptimas para inducir una respuesta hematológica. A partir de este estudio, se recomendaron dosis orales que variaban de 400 mg (para pacientes en fase crónica) a 600 mg (para LMC en fase avanzada).

- 25 Los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia fueron náuseas leves, vómitos, edema y calambres musculares. Sin embargo, también se notificaron acontecimientos adversos raros pero graves, tales como toxicidad hepática o síndromes de retención de líquidos. Las neutropenias y trombopenias fueron más comunes en pacientes con enfermedad avanzada, lo que indica que la toxicidad hematológica podría estar relacionada más con una reserva de médula ósea comprometida subyacente que con la toxicidad del fármaco en sí a través de la inhibición de la
- 30 hematopoyesis impulsada por c-KIT.

- Aunque la tasa de respuestas hematológicas a Gleevec en LMC es alta, estas respuestas suelen ser de corta duración y la mayoría de los pacientes finalmente desarrollarán resistencia y experimentarán progresión de la enfermedad. Un
- 35 prerequisite para desarrollar de manera óptima estrategias para prevenir o superar esta resistencia es obtener una buena comprensión de los mecanismos potenciales de resistencia en estos pacientes. Se han descrito varios mecanismos potenciales de resistencia. Estos se pueden clasificar en dos grupos principales: mecanismos dependientes de la tirosina cinasa e independientes de la tirosina cinasa.

- La primera mutación relacionada con la resistencia al imatinib en una cohorte de pacientes con recidiva fue T334I.
- 40 T334I afecta al bolsillo de unión de ATP de BCR-ABL y altera la unión del fármaco, pero conserva la unión del ATP. T334 establece un enlace de hidrógeno crítico con el fármaco, pero cuando este residuo se reemplaza por la cadena lateral de isoleucina más voluminosa, se produce una hendidura más estrecha aberrante que choca con el grupo fenilaminopirimidina del fármaco y, por lo tanto, bloquea estéricamente la unión del fármaco. Se han identificado varias
- 45 otras mutaciones en residuos estrechamente yuxtapuestos (por ejemplo, F378V, F336L, V308A). Aún surgieron más mutaciones en los residuos que constituyeron el bucle p de unión de nucleótidos: E274K, E274V, Y272F, Y272H, G269E y Q271R/H. Estas mutaciones modificaron la flexibilidad del bucle p, desestabilizaron la conformación requerida para la unión del imatinib o cambiaron el equilibrio de la conformación de la cinasa para favorecer el estado activado, que naturalmente resiste la unión del imatinib. Este equilibrio dinámico está influenciado nuevamente por un grupo de mutaciones que ocurren en el bucle de activación en sí, que presumiblemente alteran la capacidad del bucle
- 50 para pasar al estado "apagado" (por ejemplo, H415P, H415R y L406M).

- Además, las variantes resistentes a fármacos se han mapeado en la región enlazadora entre el dominio SH2 y el lóbulo N de la cinasa. Este tramo de aminoácidos se encuentra entre el dominio SH3 y el lóbulo N de la estructura SRC, donde la mutación dentro de este tramo o la superficie complementaria en el dominio de la cinasa activaron
- 55 tanto las cinasas SRC como ABL. Se han encontrado otras mutaciones en el enlazador entre los dominios SH3 y SH2, activando de nuevo la cinasa. Finalmente, las mutaciones resistentes a imatinib se han mapeado en la porción de la caperuza de la estructura, el enlazador SH3-SH2 y la interfaz del dominio SH3-cinasa, todas regiones importantes para la regulación de la cinasa ABL. En conjunto, se postula que ABL está autoinhibida y que la resistencia a imatinib estaba acoplada mecánicamente a la activación de la cinasa. Por lo tanto, mientras que imatinib atrapó BCR-ABL
- 60 en la conformación inactiva, autoinhibida, las mutaciones vinculadas a la resistencia a imatinib tendieron a activar la cinasa, favoreciendo la adopción del estado autofosforilado que resiste la unión de imatinib. Por lo tanto, la mutación BCR-ABL puede dar como resultado mecanismos tanto estéricos como alostéricos de resistencia a fármacos.

- También se han encontrado mutaciones resistentes a imatinib en c-KIT en pacientes con tumores del estroma
- 65 gastrointestinal, mastocitosis sistémica y, en casos raros, con otras neoplasias hematológicas. Estas mutaciones se han localizado en tres regiones diferentes del receptor: el dominio yuxtamembrana (prevalente en tumores del estroma

gastrointestinal), el bucle de activación del dominio catalítico (prevalente en mastocitosis sistémica) y el dominio extracelular. Curiosamente, el imatinib es eficaz para inhibir la actividad de la cinasa KIT solo para mutaciones en la región codificante del dominio yuxtamembrana. Las mutaciones que afectan al bucle de activación de KIT son resistentes al imatinib.

Flt3 es el gen mutado con mayor frecuencia en la leucemia mieloide aguda. En un tercio de estas neoplasias malignas, se ha encontrado una duplicación interna en tándem del dominio codificante yuxtamembrana de este gen, que se correlaciona con un pronóstico adverso. También se han detectado mutaciones resistentes a imatinib en el bucle de activación de FLT3, algunas de las cuales parecen homólogas a las de c-KIT.

La actividad de Glivec en pacientes con LMC recién diagnosticada se está investigando más a fondo mediante un gran estudio aleatorizado de fase III para comparar la terapia de primera línea con Glivec frente al interferón estándar en combinación con citarabina en dosis bajas. Este estudio, conocido como el estudio "IRIS" (estudio aleatorizado internacional de interferón frente a STI571), ha incluido a 1.106 pacientes. Los resultados de un análisis provisional con una mediana de seguimiento de 14 meses indican una mejor tolerabilidad y una eficacia superior de Glivec de primera línea en comparación con interferón y citarabina en dosis bajas en términos de respuesta citogenética, respuesta hematológica y, lo que es más importante, tiempo hasta la progresión a la fase acelerada o crisis blástica⁴⁶.

Los estudios preclínicos han demostrado que la combinación de Glivec con diversos agentes antineoplásicos podría tener efectos sinérgicos. En consecuencia, varios estudios de fase I/II están evaluando la viabilidad de combinar Glivec con interferón, interferón polietilenglicol (PEG)ilado, citarabina y otros regímenes de quimioterapia de un solo agente o de combinación, en pacientes con LMC en fase crónica o avanzada.

Los mecanismos independientes de la tirosina cinasa incluyen el eflujo y la unión a proteínas. La glucoproteína alfa-1 (AGP) se une al imatinib con alta afinidad y bloquea su actividad biológica (proliferación y actividad cinasa). Los fármacos que se sabe que compiten con el imatinib por la unión a la AGP, tales como la eritromicina, desplazan (o impiden la unión de) imatinib de la AGP y restauran la actividad biológica y terapéutica de imatinib. Además de los fármacos que compiten por la unión a la AGP, el aumento de la dosis de imatinib también puede superar este mecanismo. De manera similar a la unión a la AGP, los mecanismos de eflujo que expulsan al imatinib del citoplasma (lo que limita la exposición intracelular a la tirosina cinasa) también pueden superarse con el aumento de la dosis. Desafortunadamente, los aumentos en la dosis oral de imatinib se ven obstaculizados por los efectos secundarios. Se ha planteado la hipótesis de que la unión de AGP y los niveles circulantes de imatinib que resultan inferiores a la eficacia proporcionan una presión selectiva de mutantes resistentes suficiente para inducir mutaciones dependientes de la tirosina cinasa.

Un mecanismo de resistencia dependiente de la tirosina cinasa adicional es la amplificación genética, por la que se producen copias aumentadas de la tirosina cinasa. A modo de ejemplo, se ha demostrado que pueden crecer copias cromosómicas aumentadas de BCR-ABL (por ejemplo, >14 copias) en imatinib de 1 µm. Esta estirpe celular solo se pudo seleccionar exponiendo las células a concentraciones marginalmente activas de imatinib (ligeramente inferiores a su CI₅₀). Cuando se usaron concentraciones activas (1 µm) desde el principio, se destruyeron todas las células y no fue posible la selección. Resulta evidente, por lo tanto, que la exposición de células leucémicas a concentraciones marginalmente activas de imatinib, lo que probablemente sucede en los tejidos en las dosis actuales, favorecerá dicha selección.

Existen diferencias importantes entre este modelo y la situación clínica. Los niveles basales de AGP humanos son 4-5 veces más altos que los murinos; por lo tanto, los niveles de AGP pueden aumentar, después de estímulos inflamatorios, hasta 20-30 veces sobre los valores basales en ratones, y solo 2-4 veces en seres humanos. Además, dados los valores basales más altos en humanos, los niveles "normales" de AGP son teóricamente suficientes para unir la mayor parte del imatinib que está presente en el plasma de los pacientes (17)

Además de diversas formas oncogénicas de la tirosina cinasa BCR-ABL, imatinib también inhibe el receptor para el factor de células madre (SCF) c-KIT, un miembro del grupo de tipo III de cinasas receptoras. Los estudios preclínicos han establecido que imatinib bloquea la autofosforilación de c-KIT, así como los eventos de señalización cadena abajo estimulados por SCF. Además de tratar los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), el imatinib también puede tener éxito en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico (CPCP).

El CPCP es uno de los cánceres más agresivos y letales en los seres humanos. Constituye aproximadamente el 15 %-25 % de todos los casos de cánceres de pulmón primarios. Aunque los agentes de quimioterapia citotóxicos de combinación estándar han mostrado actividad antitumoral con respuestas iniciales observadas en el 70 %-90 % para los estadios limitados y extensos del CPCP, la supervivencia a largo plazo es baja y la mayoría de los pacientes finalmente desarrollan una enfermedad progresiva. La activación autocrina o paracrina del crecimiento se ha usado para explicar el crecimiento desregulado del CPCP. Los tumores de CPCP y las estirpes celulares cultivadas producen una amplia diversidad de hormonas peptídicas y receptores que estimulan el crecimiento. Se ha encontrado un alto nivel de expresión de c-kit y su ligando (SCF) en los tumores de CPCP. El papel del bucle autocrino de c-kit en el CPCP ha sido bien estudiado. Este bucle autocrino no sólo funciona de forma cooperativa con otros bucles autocrinos del CPCP, sino que, lo que es más importante, parece conferir una ventaja de supervivencia tumoral en el CPCP. Más

importante aún, el tratamiento *in vitro* con inhibidores de la tirosina cinasa c-kit revirtió la resistencia a la apoptosis a la privación del factor de crecimiento en células H526, una estirpe celular de CPCP con coexpresión de c-kit y SCF. La inhibición del crecimiento resultante se correlacionó bien con la inhibición de la fosforilación de tirosina c-kit.

Se ha demostrado que el pretratamiento de células H526 con imatinib inhibió la activación de kit mediada por SCF. La inhibición de la proliferación dependiente del suero de múltiples líneas celulares de CPCP se ha establecido en una CI50 aproximada de 5 $\mu\text{mol/l}$. También se demostró que el mesilato de imatinib bloqueó suficientemente la cascada de transducción de señales desencadenada por la activación de c-kit. Un estudio independiente de estirpes celulares de CPCP documentó una inhibición dependiente de la dosis de la fosforilación de tirosina y la actividad de la cinasa *in vitro* (a 5 μM) de c-kit usando imatinib.

Con este éxito, se estudió el imatinib en pacientes con tumores de CPCP. En un estudio inicial, pacientes con CPCP recidivante quimiosensible o con CPCP en estadio extenso no tratado previamente se incluyeron en un ensayo de fase II usando mesilato de imatinib oral 600 mg al día durante hasta 12 meses. No se observó actividad antitumoral en este grupo de pacientes. Sin embargo, el estudio no fue concluyente, ya que se vio debilitado por al menos dos limitaciones: solo el 21 % de los pacientes tenían tumores positivos para c-kit y el 26 % de los pacientes tenían histología no relacionada con CPCP tras una revisión patológica central *post-hoc* no planificada. Con esto, un segundo estudio incluyó a pacientes con CPCP c-kit+ confirmados por inmunohistoquímica a los que se les administró 400 mg de mesilato de imatinib oral dos veces al día.

Los resultados del estudio demostraron que, a pesar de la selección de casos, el mesilato de imatinib no tuvo actividad clínica en el CPCP que expresa c-kit. La dosis seleccionada fue adecuada en base a los datos extrapolados de estudios farmacocinéticos anteriores para lograr la concentración inhibitoria para el CPCP identificada en estudios preclínicos. Sin embargo, los acontecimientos adversos fueron significativos. Esta observación refuerza los hallazgos en ensayos de otros tipos de tumores de toxicidades aumentadas de dosis diarias de 800 mg o más. Aunque las toxicidades limitaron la interpretación, el fracaso aparente del tratamiento debido a la progresión de la enfermedad representó la mayoría de los pacientes.

Una limitación potencial del estudio es el uso de tejido tumoral obtenido para el diagnóstico inicial (antes de la quimioterapia de primera línea) en los análisis de inmunohistoquímica. Se ha informado que hasta el 50 % de los casos de CPCP que fueron positivos para c-kit en el momento del diagnóstico inicial posteriormente se encontró que eran negativos para c-kit usando una muestra de recidiva posterior a la quimioterapia [31]. Además, las técnicas de inmunohistoquímica actuales se limitan a demostrar simplemente la expresión de c-kit, mientras que la mayoría de los datos preclínicos de la actividad de imatinib en el CPCP se obtuvieron en estirpes celulares que coexpresaban su ligando análogo SCF. Otra condición controlada en el estudio preclínico de imatinib fue la privación de suero, que no se puede lograr en el entorno clínico. Sin embargo, la privación de suero *in vitro* puede haber evitado la presencia de AGP que absorbe el fármaco. Por lo tanto, el entorno clínico puede haber tenido imatinib circulante y biodisponible por debajo de su eficacia.

La tercera diana de imatinib es la tirosina cinasa del receptor de PDGF. Los estudios celulares han demostrado una potente inhibición de los dos receptores de PDGF- α y PDGF- β estructuralmente similares (PDGFR- α y PDGFR-P), así como el bloqueo de los eventos celulares mediados por PDGF. PDGF es un mitógeno de células de tejido conectivo con funciones *in vivo* que incluyen el desarrollo embrionario, la curación de heridas y el control de la presión del fluido intersticial en el tejido conectivo blando. Cada vez hay más pruebas de que el sistema de ligando-receptor de PDGF también tiene un papel importante en la tumorigénesis. Se ha postulado la activación paracrina y/o autocrina de la cinasa PDGFR en numerosas neoplasias malignas, y la presencia de bucles autocrinos de PDGF está mejor documentada en los gliomas. Imatinib inhibe el crecimiento *in vitro* e *in vivo* de células con señalización autocrina de PDGF, incluida la formación de tumores. Estos efectos inhibidores fueron mediados predominantemente a través de la promoción de la detención del crecimiento en lugar de la apoptosis.

La activación autocrina de PDGFR también está bien documentada en células tumorales de dermatofibrosarcoma protuberante (DFSP), un tumor cutáneo infiltrante altamente recurrente que se caracteriza por un reordenamiento cromosómico que implica los cromosomas 17 y 22. El producto de fusión génica resultante, el polipéptido colágeno I, $\alpha 1$ (COL1A1)-PDGF- β , desencadena la estimulación autocrina del PDGFR67. Los fibroblastos transformados con COL1A1-PDGF β , así como los cultivos de células de fibrosarcoma de células gigantes y DFSP primarios, fueron inhibidos por Glivec *in vitro* e *in vivo*. El principal mecanismo por el cual imatinib afectó al crecimiento tumoral de DFSP fue a través de la inducción de apoptosis.

Se sabe relativamente poco sobre la activación independiente del ligando de PDGFR. Sin embargo, se ha descrito la reorganización de PDGFRP en enfermedades mieloproliferativas crónicas. La más conocida de ellas es la translocación cromosómica t(5;12) en la leucemia mielomonocítica crónica (CMML), en la que PDGFR β , que se encuentra en el cromosoma 5, se fusiona con el gen TEL en el cromosoma 12. La transformación de las células hematopoyéticas se produce a través de la oligomerización de la proteína de fusión TEL-PDGFR- β , que provoca la activación constitutiva independiente del ligando de la cinasa PDGFR. El imatinib inhibió el crecimiento de células que expresaban TEL-PDGFR β , y en ratones transgénicos que expresaban TEL-PDGFR β , el tratamiento con imatinib inhibió la formación de tumores y prolongó la supervivencia de los animales. Se ha observado una notable respuesta

hematológica y citogenética completa en dos pacientes con trastornos mieloproliferativos crónicos asociados con una translocación t(5;12), uno de ellos con un gen de fusión TEL-PDGFR bien caracterizado y el segundo con un gen PDGFR reordenado con un gen asociado aún no identificado. Se han realizado otros ensayos clínicos exploratorios en gliomas y en cáncer de próstata.

Se ha demostrado que el tratamiento con imatinib inhibe el desarrollo de fibrosis pulmonar usando un modelo de bleomicina en ratones. Se ha demostrado además que imatinib tiene efectos antifibróticos en la fibrosis pulmonar inducida por radiación murina. También se ha informado que imatinib previene la fibrogénesis en el hígado y los riñones. Estos resultados sugieren que imatinib sirve como fármaco antifibrótico para diversas enfermedades fibróticas.

Se encontró que el tratamiento temprano (de los días 0 a 15) previno significativamente el desarrollo de fibrosis pulmonar en el modelo de bleomicina en ratones, mientras que el tratamiento tardío (de los días 15 a 28) no lo hizo. También se informó que el tratamiento temprano (de los días 0 a 21), pero no el tardío (de los días 22 a 35) fue eficaz para inhibir la fibrosis hepática usando un modelo de ligadura del conducto biliar. Más tarde se determinó que AGP desempeña un papel fundamental en los efectos antifibróticos de imatinib tanto *in vitro* como *in vivo*, y que la administración conjunta de macrólidos de anillo de 14 miembros fue eficaz para restaurar los efectos tardíos del tratamiento de imatinib en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. También se encontró que AGP estaba elevado en el suero de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los resultados también demostraron que se produjo resistencia a imatinib en la fibrosis pulmonar, causada por un factor que se identificó como AGP. Más de 400 µg/ml de AGP redujeron significativamente la supresión mediada por imatinib del crecimiento de fibroblastos pulmonares *in vitro*. Además, se detectaron de 700 a 1.000 µg/ml de AGP en el suero de ratones tratados con bleomicina, lo que indica la relevancia *in vivo* de la supresión mediada por AGP de imatinib en ratones.

También se encontró que la adición de eritromicina o claritromicina al cultivo de fibroblastos pulmonares que contenían imatinib y AGP revirtió la influencia supresora de AGP sobre los efectos inhibidores del crecimiento de imatinib. Para anular los efectos de 800 µg/ml de AGP, se requirió más de 1 µM de eritromicina y 10 µM de claritromicina *in vitro*. También se demostró que el uso combinado de eritromicina o claritromicina e imatinib atenuó la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones en parte a través de la inhibición del crecimiento de fibroblastos incluso cuando ambos agentes se administraron a partir del día 14.

Finalmente, se demostró que los niveles de AGP fueron más altos en pacientes con FPI que en sujetos sanos. La concentración de AGP en 12 de 25 pacientes con FPI (48 %) fue superior a 1.000 µg/ml, un nivel que se demostró que revierte los efectos antifibróticos del imatinib *in vitro*. Se encontraron diferencias sustanciales en los niveles basales de AGP entre ratones y humanos (<100 µg/ml frente a 400-800 µg/dl). Sin embargo, la concentración plasmática de imatinib también es más alta en seres humanos que en ratones. Debido a que los efectos de imatinib parecen depender del equilibrio de las concentraciones de imatinib y AGP, la resistencia a imatinib causada por AGP podría ocurrir en pacientes con FPI.

En un ensayo clínico controlado con placebo aleatorizado, se administraron 600 mg de mesilato de imatinib oral diariamente durante 96 semanas a sujetos con FPI. Se permitió la reducción de la dosis a 400 mg por vía oral diariamente para adaptarse a la toxicidad percibida del fármaco. Desafortunadamente, no hubo ningún beneficio de imatinib con respecto al resultado primario, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, y ningún beneficio en los parámetros de resultado secundarios, incluyendo DICO, cambio absoluto en FVC y la distancia recorrida usando una prueba de caminata de 6 minutos. Los AA relacionados con imatinib en general fueron comunes y, a pesar de la reducción de dosis con ocultación, protocolizada e impulsada por la toxicidad de 600 mg a 400 mg diarios, imatinib se asoció con una mayor incidencia de abandonos relacionados con los AA (22 %) en comparación con el placebo (10 %). Los investigadores postularon que los resultados podrían explicarse por la AGP circulante.

La razón por la que los niveles de AGP son altos en pacientes con FPI sigue sin estar clara. Debido a que la AGP es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado, es razonable que sus niveles estén elevados en pacientes con enfermedades inflamatorias. Sin embargo, no hubo correlación entre los niveles de AGP y proteína C reactiva en pacientes con FPI en el primer diagnóstico. Además, la expresión de AGP en homogenizados de pulmón se mejora en la fibrosis de fase tardía. Aunque no se han determinado completamente los papeles biológicos precisos de la AGP en la fibrosis pulmonar, se ha informado de que los macrófagos alveolares y las células epiteliales alveolares de tipo II en pulmones fibróticos pueden producir AGP.

El imatinib se ha estudiado más ampliamente en cánceres circulantes (por ejemplo, LMC). Sin embargo, su capacidad para penetrar en el tejido y alcanzar concentraciones efectivas no se ha caracterizado bien. Si se combina la posibilidad de que el imatinib penetre mal en los tejidos con los mecanismos de absorción y eflujo de AGP circulantes, es probable que el imatinib administrado por vía oral no sea capaz de alcanzar niveles eficaces en los pulmones y otros tejidos sólidos. Además, los niveles bajos prolongados en la sangre, junto con un perfil farmacocinético poblacional ampliamente variable, probablemente sometan a los pulmones y otros tejidos sólidos a una presión selectiva de mutantes resistentes. Para abordar estas cuestiones, se propone el suministro pulmonar directo mediante inhalación de aerosol para aumentar los niveles de imatinib en los pulmones y los tejidos inmediatamente adyacentes al compartimento pulmonar (limitando, por ejemplo, el corazón, los riñones y el sistema nervioso central), lo que mejorará

la eficacia dirigida por la tirosina cinasa, reducirá o eliminará la presión selectiva de mutantes resistentes y mejorará el perfil de seguridad y tolerabilidad del imatinib.

Para la administración oral en el contexto del tratamiento de la fibrosis pulmonar, se requieren dosis orales altas para alcanzar los niveles plasmáticos necesarios para una exposición eficaz del tejido pulmonar. Sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales y las toxicidades sistémicas han limitado la dosis oral aprobada a un nivel restringido al extremo inferior de la curva de eficacia y de respuesta a la dosis. En una realización, el inhibidor de tirosina cinasa inhalado, o sal del mismo, mejora la eficacia del tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a través de una dosis pulmonar aumentada y un mejor cumplimiento. En una realización, el imatinib inhalado, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, mejora la eficacia del tratamiento con imatinib, o sal del mismo, o derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, a través de una dosis pulmonar aumentada y un mejor cumplimiento. En una realización, la inhalación de un inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, (por ejemplo, con un nebulizador) suministra el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, directamente al pulmón y se minimiza la dilución corporal total de la dosis suministrada. En una realización, la inhalación de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo (por ejemplo, con un nebulizador) suministra imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, directamente al pulmón y se minimiza la dilución corporal total de la dosis suministrada. En algunas realizaciones, la inhalación del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, reduce o elimina la exposición gastrointestinal y/o las toxicidades sistémicas que son comunes con la administración oral del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la inhalación de imatinib, o sal del mismo, reduce o elimina la exposición gastrointestinal y/o las toxicidades sistémicas que son comunes con la administración oral de imatinib, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, proporcionado en el presente documento proporciona niveles más altos en el tejido pulmonar de inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que los que son posibles a través de la administración oral. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación de imatinib, o sal del mismo, proporcionado en el presente documento proporciona niveles más altos en el tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, que los que son posibles a través de la administración oral. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, sirve como un medio eficaz para suministrar el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, al compartimento sistémico. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, sirve como un medio eficaz para suministrar imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, al compartimento sistémico. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, proporciona beneficios de $C_{\text{máx}}$ y AUC sobre la vía oral. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo proporciona beneficios de $C_{\text{máx}}$ y AUC sobre la vía oral. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, proporciona beneficios de $C_{\text{máx}}$ y AUC sobre la vía oral, en donde el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, recirculado en plasma, suministrado en aerosol mantiene estas propiedades beneficiosas. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, recirculado en plasma, suministrado en aerosol mantiene estas propiedades beneficiosas. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada sin la necesidad de aumentar la dosis inicialmente al paciente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave sin la necesidad de aumentar la dosis inicialmente al paciente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar a pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para proporcionar una terapia profiláctica a pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para proporcionar una terapia profiláctica a pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para proporcionar una terapia profiláctica a pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para proporcionar una terapia profiláctica a pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para retardar la progresión de la enfermedad de pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada sin la necesidad de aumentar inicialmente la dosis del paciente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para retardar la progresión de la enfermedad de pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave sin la necesidad de aumentar inicialmente la dosis del paciente. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para retardar la progresión de la enfermedad de pacientes diagnosticados con FPI de leve a moderada sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden

usarse para retardar la progresión de la enfermedad de pacientes diagnosticados con FPI de leve a grave sin la necesidad de controlar ni reducir la dosis o detener la terapia debido a acontecimientos adversos. A modo de ejemplo no limitativo, los criterios de valoración clínicos de la eficacia de la FPI incluyen una disminución reducida de la capacidad vital forzada (FVC, por sus siglas en inglés), una disminución reducida de la distancia caminada durante un intervalo de seis minutos (prueba de caminata de seis minutos; 6MWT), una disminución más lenta de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), una supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés) mejorada, una mortalidad reducida y un seguimiento de los cambios en biomarcadores tales como MMP7, CCL18 y KL6.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento permiten el suministro de un compuesto inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de alta concentración y fácilmente biodisponible, lo que a su vez proporciona una eficacia mejorada con respecto al compuesto inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado por vía oral o por inhalación de una formulación de compuesto de disolución lenta o de biodisponibilidad lenta. En algunas realizaciones, dichas formulaciones de compuesto de disolución lenta o de biodisponibilidad lenta para inhalación incluyen, pero sin limitación, una formulación de polvo seco, una formulación liposomal, una formulación de nanosuspensión o una formulación de microsuspensión. En algunas realizaciones, las soluciones acuosas de inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descritas y contempladas en el presente documento para administración por inhalación son completamente homogéneas y solubles.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento proporcionan el suministro de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, de alta concentración y fácilmente biodisponible, que a su vez proporciona una eficacia mejorada con respecto a un compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, administrado por vía oral o por inhalación de una formulación de compuesto de disolución lenta o de biodisponibilidad lenta. En algunas realizaciones, dichas formulaciones de compuesto de disolución lenta o de biodisponibilidad lenta para inhalación incluyen, pero sin limitación, una formulación de polvo seco, una formulación liposomal, una formulación de nanosuspensión o una formulación de microsuspensión. En algunas realizaciones, las soluciones acuosas de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, descritas y contempladas en el presente documento para administración por inhalación son completamente homogéneas y solubles.

En algunas realizaciones, un obstáculo para el cumplimiento del paciente con la terapia oral con imatinib es la intolerancia gastrointestinal. Los niveles sanguíneos de imatinib también pueden ser importantes, ya que se han relacionado con otras toxicidades observadas. Por lo tanto, deben considerarse los factores que contribuyen al aumento de los niveles sanguíneos. Para la vía de administración oral, la toxicidad y la intolerancia gastrointestinal han limitado el intervalo de dosis de 400 mg o 600 mg una vez al día a 400 mg dos veces al día. Los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas, diarrea, cefaleas, dolores/calambres en las piernas, retención de líquidos, alteraciones visuales, picazón y sarpullido, menor resistencia a las infecciones, hematomas o sangrado, pérdida de apetito, aumento de peso, reducción del número de células sanguíneas (neutropenia, trombocitopenia, anemia), dolor de cabeza y edema. En segundo lugar, imatinib se metaboliza principalmente a través de la enzima hepática CYP3A4. Las sustancias que influyen en la actividad de esta enzima cambian la concentración plasmática del fármaco. Un ejemplo de un fármaco que aumenta la actividad de imatinib y, por lo tanto, los efectos secundarios al bloquear CYP3A4 es el ketoconazol. Lo mismo podría ser cierto para el itraconazol, la claritromicina, el zumo de pomelo, entre otros. Por el contrario, los inductores de CYP3A4 como la rifampicina y la hierba de San Juan reducen la actividad del fármaco, con el riesgo de que la terapia fracase. El imatinib también actúa como un inhibidor de CYP3A4, 2C9 y 2D6, aumentando las concentraciones plasmáticas de varios otros fármacos como simvastatina, ciclosporina, pimozida, warfarina, metoprolol y posiblemente paracetamol. El fármaco también reduce los niveles plasmáticos de levotiroxina a través de un mecanismo desconocido. Al igual que con otros inmunosupresores, la aplicación de vacunas vivas está contraindicada porque los microorganismos en la vacuna podrían multiplicarse e infectar al paciente. Las vacunas inactivadas y toxoides no conllevan este riesgo, pero pueden no ser eficaces bajo terapia con imatinib.

Dado que muchos productos que afectan a las enzimas CYP son útiles para los pacientes con fibrosis, sería beneficioso permitir su uso. Si bien la vía oral ya se encuentra en la dosis máxima permisible (que proporciona solo una eficacia moderada), cualquier inhibición de las enzimas descritas anteriormente eleva los niveles sanguíneos de imatinib y aumenta la tasa y la gravedad de los acontecimientos tóxicos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación oral y por inhalación intranasal del inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden lograr niveles tisulares eficaces con mucho menos fármaco que el requerido por el producto oral, y en algunas realizaciones dan como resultado niveles sanguíneos significativamente más bajos y se eliminan las consecuencias asociadas con las propiedades inhibitoras de la enzima CYP descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el suministro por inhalación oral y por inhalación intranasal de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, pueden lograr niveles tisulares eficaces con mucho menos fármaco que el requerido por el producto oral, y en algunas realizaciones dan como resultado niveles sanguíneos significativamente más bajos y se eliminan las consecuencias asociadas con las propiedades inhibitoras de la enzima CYP descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, el uso de estos productos enzimáticos inhibidores de CYP actualmente contraindicados con el medicamento oral puede administrarse con el inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, el uso de estos productos enzimáticos inhibidores de CYP actualmente

contraindicados con el medicamento oral puede administrarse con imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo.

En algunas realizaciones, la administración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación ha reducido los efectos secundarios gastrointestinales en comparación con la administración oral. En algunas realizaciones, los efectos secundarios gastrointestinales reducidos con la administración por inhalación evitan la necesidad de un aumento de la dosis inicial. En algunas realizaciones, la administración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por inhalación evita o evita sustancialmente el tubo gastrointestinal y, por lo tanto, los efectos observados con la administración oral del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se minimizarán o no estarán presentes. En algunas realizaciones, la falta de efectos de los alimentos con la administración por inhalación permitirá el suministro de la dosis completa.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan en el tratamiento de una enfermedad pulmonar en mamíferos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un mamífero mediante métodos de inhalación oral o inhalación intranasal con el fin de tratar la enfermedad pulmonar en el mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar incluye, pero sin limitación, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis inducida por radiación, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbesto, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sarcoidosis, neumonía intersticial usual (NIU), fibrosis quística, fibrosis asociada a leucemia linfocítica crónica (LLC), síndrome de Hamman-Rich, síndrome de Caplan, neumoconiosis del trabajador del carbón, alveolitis fibrosante criptogénica, bronquiolititis obliterante, bronquitis crónica, enfisema, neumonitis, granulomatosis de Wegner, esclerodermia pulmonar, silicosis, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar y/o pleural inducida por asbesto. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis del pulmón (es decir, fibrosis pulmonar). En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es cáncer o infección. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es fibrosis, cáncer o el resultado de una infección o cirugía activa o previa.

30 Fibrosis pulmonar

Un método para tratar o prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar, que comprende administrar un inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de una inhalación oral de un aerosol que comprende un inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Un método para tratar o prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es fibrosis. La fibrosis pulmonar puede tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la fibrosis pulmonar incluye fibrosis pulmonar intersticial. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica. Este grupo de trastornos se caracteriza por la cicatrización del tejido pulmonar profundo, que conduce a dificultad para respirar y pérdida de alvéolos funcionales, limitando así el intercambio de oxígeno. Las causas incluyen la inhalación de polvos inorgánicos y orgánicos, gases, humos y vapores, uso de medicamentos, exposición a radiación y el desarrollo de trastornos tales como neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis del trabajador del carbón, radiación, quimioterapia, rechazo de trasplante, silicosis, bisinosis y factores genéticos.

La FPI, como se describe en el presente documento, se refiere a la "fibrosis pulmonar idiopática" y, en algunas realizaciones, es una enfermedad crónica que se manifiesta durante varios años y se caracteriza por tejido cicatricial dentro de los pulmones, en ausencia de provocación conocida. La dificultad para respirar inducida por el ejercicio y la tos seca crónica pueden ser los síntomas destacados. La FPI pertenece a una familia de trastornos pulmonares conocidos como enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) o, con más precisión, las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas. Dentro de esta amplia categoría de enfermedades pulmonares difusas, la FPI pertenece al subgrupo conocido como neumonía intersticial idiopática (NII). Hay siete NII distintas, diferenciadas por características clínicas específicas y patrones patológicos. La FPI es la forma más común de NII. Se asocia con el patrón patológico conocido como neumonía intersticial usual (NIU); por esa razón, a menudo se hace referencia a la FPI como FPI/NIU. La FPI suele ser mortal, con una supervivencia media de aproximadamente tres años desde el momento del diagnóstico. No existe una prueba única para diagnosticar la fibrosis pulmonar; varias pruebas diferentes, que incluyen radiografía de tórax, prueba de función pulmonar, prueba de ejercicio, broncoscopia y biopsia pulmonar, se utilizan junto con los métodos descritos en el presente documento.

La fibrosis pulmonar idiopática (también conocida como alveolitis fibrosante criptogénica) es la forma más común de enfermedad pulmonar intersticial y puede caracterizarse por fibrosis parenquimatosa pulmonar progresiva crónica. Es un síndrome clínico progresivo de causa desconocida; el resultado es con frecuencia mortal ya que no existe una

terapia eficaz. En algunas realizaciones, imatinib inhibe la proliferación y diferenciación de fibroblastos relacionados con la síntesis de colágeno, inhibe la producción y actividad de TGF-beta, reduce la producción de fibronectina y del factor de crecimiento del tejido conectivo, inhibe TNF-alfa e I-CAM, aumenta la producción de IL-10 y/o reduce los niveles del factor de crecimiento procedente de plaquetas (PDGF) A y B en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Los métodos y composiciones de imatinib descritos en el presente documento pueden proporcionar tolerabilidad y utilidad en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática avanzada y otras enfermedades pulmonares. En algunas realizaciones, los métodos y composiciones de imatinib descritos en el presente documento pueden proporcionar tolerabilidad y utilidad en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada. En algunas realizaciones, se observa una mayor supervivencia del paciente, una capacidad vital mejorada, episodios reducidos de exacerbación aguda (en comparación con placebo) y/o una progresión más lenta de la enfermedad después del tratamiento con imatinib. En algunas realizaciones, el suministro inhalado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para prevenir, controlar o tratar la fibrosis pulmonar idiopática u otras enfermedades fibróticas pulmonares.

La expresión "fibrosis pulmonar" incluye todas las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas con la fibrosis. En algunas realizaciones, la fibrosis pulmonar incluye la expresión "fibrosis pulmonar idiopática" o "FPI". En algunas realizaciones, fibrosis pulmonar, a modo de ejemplo no limitativo, puede ser resultado de la inhalación de polvos inorgánicos y orgánicos, gases, humos y vapores, uso de medicamentos, exposición a radiación o radioterapia y el desarrollo de trastornos tales como neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis del trabajador del carbón, quimioterapia, rechazo de trasplante, silicosis, bisinosis y factores genéticos.

Las enfermedades pulmonares fibróticas de ejemplo para el tratamiento o prevención usando los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar secundaria a enfermedad inflamatoria sistémica tales como artritis reumatoide, esclerodermia, lupus, alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis inducida por radiación, sarcoidosis, esclerodermia, asma crónico, silicosis, fibrosis pulmonar o pleural inducida por asbesto, lesión pulmonar aguda y dificultad respiratoria aguda (incluyendo inducida por neumonía bacteriana, inducida por traumatismo, inducida por neumonía vírica, inducida por ventilador, inducida por septicemia no pulmonar e inducida por aspiración).

Un método para tratar o prevenir la progresión de la enfermedad pulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad pulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad pulmonar es cáncer. Varios tipos de cáncer pueden tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, estas tirosina cinasas pueden ser el resultado de la fusión entre el protooncogén abl (virus de la leucemia de Abelson) en el cromosoma 9 con el gen bcr (región de grupo de puntos de ruptura) en el cromosoma 22, lo que da como resultado la producción de una proteína tirosina cinasa BCR-ABL activada. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma macrocítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es mesotelioma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar son tumores carcinoides pulmonares o carcinoides bronquiales. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón secundario resultante de enfermedad metastásica. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar es carcinoma bronquioloalveolar. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer pulmonar puede ser un linfoma. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es cáncer. Varios tipos de cáncer pueden tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, estas tirosina cinasas pueden ser el resultado de la fusión entre el protooncogén abl (virus de la leucemia de Abelson) en el cromosoma 9 con el gen bcr (región de grupo de puntos de ruptura) en el cromosoma 22, lo que da como resultado la producción de una proteína tirosina cinasa BCR-ABL activada. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, este cáncer es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia mieloide crónica (LMC). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph-positiva recidivante o refractaria. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas asociadas con reordenamientos del gen del receptor del factor de

crecimiento derivado de plaquetas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene mastocitosis sistémica agresiva (MSA) sin mutación D816V c-KIT o con una mutación desconocida. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC) que tiene la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR α (deleción del alelo CHIC2) o la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFR-alfa negativa o desconocida. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene dermatofibrosarcoma protuberante irrecesable, recidivante y/o metastásico.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de exposición pulmonar y/o absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares, en donde la enfermedad se selecciona de infecciones víricas. Varias infecciones víricas pueden tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, estas tirosina cinasas pueden seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BCR, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la viruela. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene citomegalovirus (CMV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomielitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de La Crosse. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Un método para tratar una enfermedad infecciosa, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la cavidad oral o nasal de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una infección neurológica a través de la inhalación oral o intranasal de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar o nasal y suministro al sistema nervioso central, en donde la enfermedad se selecciona de infección vírica. Varias infecciones víricas pueden tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BCR, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene citomegalovirus (CMV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la varicela-zóster (VZV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del herpes simple (HSV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la gripe. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus polio BK (BKV). En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de las paperas. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene la enfermedad de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis esclerosante subaguda. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene leucoencefalopatía multifocal progresiva. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene parálisis flácida aguda. En algunas

realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene el virus de la polio. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene poliomiелitis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por herpes simple. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene enfermedad enterovírica. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningitis de Lyme. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del este. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis equina del oeste. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis de St. Louis. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene rabia. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene panencefalitis progresiva por rubéola. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis por varicela-zóster. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene encefalitis aguda por sarampión. En algunas realizaciones, se ha identificado que el sujeto tiene meningoencefalitis por paperas. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que está recibiendo respiración mecánica.

Fibrosis renal

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es fibrosis renal. La fibrosis renal puede tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, estas tirosina cinasas pueden ser el resultado de la fusión entre el protooncogén abl (virus de la leucemia de Albelson) en el cromosoma 9 con el gen bcr (región de grupo de puntos de ruptura) en el cromosoma 22, lo que da como resultado la producción de una proteína tirosina cinasa BCR-ABL activada. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. La fibrosis renal puede desarrollarse como resultado de una infección crónica, obstrucción del uréter por cálculos, hipertensión maligna, radioterapia, rechazo de trasplantes, afecciones diabéticas graves o exposición crónica a metales pesados. Además, se han informado casos de glomeruloesclerosis idiopática y fibrosis intersticial renal en niños y adultos. La fibrosis renal se correlaciona bien con la pérdida general de la función renal. Los estudios han demostrado que el imatinib oral proporciona un efecto protector contra la exposición a metales pesados y la reversión de la fibrosis después de la exposición diabética en ratas. Además, también se ha demostrado la acción antifibrótica del imatinib en la fibrosis renal después de una nefrectomía parcial en ratas. Además, los estudios clínicos que administran imatinib oral han demostrado una disminución más lenta de la función renal en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria. En algunas realizaciones, debido a que la vasculatura de los riñones se encuentra inmediatamente cadena abajo del pulmón, el suministro inhalado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para prevenir, controlar o tratar la fibrosis renal resultante de diversas afecciones o procedimientos médicos sin exponer el compartimento sistémico a niveles de fármacos que de otro modo serían tóxicos asociados con la administración oral.

La expresión "fibrosis renal" se refiere, a modo de ejemplo no limitativo, a la remodelación asociada con o resultante de infección crónica, obstrucción del uréter por cálculos, hipertensión maligna, radioterapia, rechazo de trasplantes, afecciones diabéticas graves o exposición crónica a metales pesados. En algunas realizaciones, la fibrosis renal se correlaciona bien con la pérdida general de la función renal.

Toxicidad cardíaca y renal

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es toxicidad cardíaca o renal. La toxicidad cardíaca y renal se puede tratar con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. Los agentes quimioterapéuticos tienen efectos tóxicos sobre múltiples órganos durante la terapia. A modo de ejemplo no limitativo, la doxorubicina tiene un amplio espectro de actividad terapéutica contra diversos tumores. Sin embargo, su uso clínico está limitado por su toxicidad sistémica no deseada, especialmente en el corazón y el riñón. El tratamiento con imatinib redujo la gravedad de la toxicidad inducida por doxorubicina, evaluada por la reducción de la mortalidad, la disminución del volumen de líquido recuperado en la cavidad abdominal y la gravedad de las lesiones cardíacas y renales tanto a nivel bioquímico como morfológico. En algunas realizaciones, debido a que la vasculatura del corazón y del riñón se encuentran inmediatamente cadena abajo del pulmón, el suministro inhalado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para prevenir, controlar o tratar

la inflamación cardíaca y/o renal inducida por quimioterapia sin exponer el compartimento sistémico a niveles de fármaco que de otro modo serían tóxicos asociados con la administración oral. En algunas realizaciones, el suministro inhalado del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se usa en el tratamiento de la toxicidad cardíaca y/o la toxicidad renal asociada con la quimioterapia u otros agentes terapéuticos en un ser humano.

La expresión "toxicidad cardíaca", a modo de ejemplo no limitativo, puede estar asociada con o ser causada por la exposición a agentes quimioterapéuticos que tienen efectos tóxicos. A modo de ejemplo no limitativo, la doxorubicina tiene un amplio espectro de actividad terapéutica contra diversos tumores. Sin embargo, su uso clínico está limitado por su toxicidad sistémica no deseada, especialmente en el corazón y el riñón.

La expresión "toxicidad renal", a modo de ejemplo no limitativo, puede estar asociada con o ser causada por la exposición a agentes quimioterapéuticos que tienen efectos tóxicos. A modo de ejemplo no limitativo, la doxorubicina tiene un amplio espectro de actividad terapéutica contra diversos tumores. Sin embargo, su uso clínico está limitado por su toxicidad sistémica no deseada, especialmente en el corazón y el riñón.

Fibrosis cardíaca

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es fibrosis cardíaca. La fibrosis cardíaca puede tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. La remodelación cardíaca como en la hipertensión crónica implica hipertrofia de miocitos, así como fibrosis, una deposición aumentada y no uniforme de proteínas de la matriz extracelular. La matriz extracelular conecta a los miocitos, alinea los elementos contráctiles, evita la sobreextensión y la ruptura de los miocitos, transmite fuerza y proporciona resistencia a la tracción para evitar la ruptura. La fibrosis se produce en muchos modelos de hipertensión, lo que conduce a una mayor rigidez diastólica, una reducción de la función cardíaca y un mayor riesgo de arritmias. Si la fibrosis en lugar de la hipertrofia de miocitos es el factor crítico en la función cardiovascular deteriorada, entonces la reversión de la fibrosis cardíaca por sí sola puede hacer que la función cardíaca vuelva a la normalidad. Dado que la deposición de colágeno es un proceso dinámico, una intervención farmacológica adecuada podría revertir selectivamente la fibrosis existente y prevenir una mayor fibrosis y, por lo tanto, mejorar la función, incluso si la presión arterial sistólica aumentada no cambiaba.

El tratamiento de ratas hipertensas con sal de DOCA con imatinib revirtió y previno la fibrosis. Esto sugiere que la terapia con imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para atenuar la fibrosis cardíaca asociada con la hipertensión crónica y también el deterioro funcional del corazón en humanos hipertensos. Además, también se demostró la reversión de la fibrosis después del tratamiento con imatinib de ratas diabéticas tratadas con estreptozotocina (Miric *et al.*, 2001). En conjunto, y debido a que la vasculatura cardíaca se encuentra inmediatamente cadena abajo del pulmón, la administración inhalada de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para prevenir, controlar o tratar la fibrosis cardíaca resultante de diversas afecciones o procedimientos médicos, incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, infección vírica o bacteriana, cirugía, distrofia muscular de Duchenne, radiación, quimioterapia y rechazo de trasplante.

La expresión "fibrosis cardíaca" se refiere, a modo de ejemplo no limitativo, a la remodelación asociada con o resultante de una infección vírica o bacteriana, cirugía, distrofia muscular de Duchenne, radioterapia, quimioterapia, rechazo de trasplante e hipertensión crónica, donde intervienen la hipertrofia de miocitos, así como la fibrosis y se produce un depósito aumentado y no uniforme de proteínas de la matriz extracelular. La fibrosis se produce en muchos modelos de hipertensión, lo que conduce a una mayor rigidez diastólica, una reducción de la función cardíaca, un mayor riesgo de arritmias y una función cardiovascular deteriorada.

Fibrosis hepática

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo a un sistema respiratorio medio a bajo de un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad extrapulmonar a través de la inhalación oral de un aerosol que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con fines de absorción vascular pulmonar y suministro a tejidos enfermos extrapulmonares. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es fibrosis hepática. La fibrosis hepática puede tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3,

RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. La fibrosis hepática se produce como consecuencia de un daño hepático grave en pacientes con enfermedad hepática crónica, causado a modo de ejemplo no limitativo, por hepatitis vírica persistente, sobrecarga por alcohol y autoinmunidad. La fibrosis hepática implica una acumulación anómala de componentes de la matriz extracelular, particularmente colágenos. Las células estrelladas hepáticas son células hepáticas no parenquimatosas que residen en el espacio perisinusoidal. Se ha demostrado que estas células son la principal fuente celular de matriz extracelular en la fibrosis hepática. Los estudios han demostrado que el imatinib oral proporciona un efecto protector contra la fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina al prevenir la pérdida de peso, suprimir la pérdida de peso del hígado, suprimir la inducción de fibrosis hepática determinada por evaluación histológica y reducir los niveles de hidroxiprolina hepática. La expresión de ARNm para el colágeno tipo I y el factor de crecimiento transformante beta en el hígado también se suprimió con el tratamiento con imatinib. Además, los estudios clínicos que administran imatinib oral han demostrado una disminución de la fibrosis y una mejor calidad de vida en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el virus de la hepatitis C. En conjunto, y debido a que la vasculatura hepática se encuentra cadena abajo del pulmón, estos resultados sugieren que el suministro inhalado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser un medio eficaz para prevenir, controlar o tratar la fibrosis hepática resultante de diversas afecciones o procedimientos médicos sin exponer el compartimento sistémico a niveles de fármacos que de otro modo serían tóxicos asociados con la administración oral.

La expresión "fibrosis hepática", a modo de ejemplo no limitativo, puede estar asociada con o ser causada por daño hepático grave en pacientes con enfermedad hepática crónica, causada, a modo de ejemplo no limitativo, por hepatitis vírica persistente, sobrecarga por alcohol y enfermedades autoinmunitarias. La fibrosis hepática implica una acumulación anómala de componentes de la matriz extracelular, particularmente colágenos. Las células estrelladas hepáticas son células hepáticas no parenquimatosas que residen en el espacio perisinusoidal.

Fibrosis posoperatoria por cirugía de glaucoma

Un método para tratar o prevenir la progresión de una enfermedad extrapulmonar, que comprende administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, directamente al tejido extrapulmonar enfermo; ya sea directamente al tejido antes de completar la cirugía y/o en el posoperatorio. En algunas realizaciones, la enfermedad extrapulmonar es fibrosis posoperatoria después de cirugía de glaucoma. La fibrosis posoperatoria puede tratarse con inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, esta puede seleccionarse de un grupo de tirosina cinasas que incluyen SRC, BRC, ABL, JAK2, FLT3, RET, TRK-A, FGFR1, FYN, Aurora cinasa B, FGF, receptor de VEGF, IGF1R, KIT, receptor de PDGF o una combinación de las mismas. El éxito de la cirugía de filtración del glaucoma depende del grado de cicatrización de la herida posoperatoria y de la cantidad de formación de tejido cicatricial. El fallo de la ampolla se produce a medida que los fibroblastos proliferan y migran hacia la herida, lo que finalmente causa cicatrización y cierre del trayecto de la fístula. Esto conduce con frecuencia a un control deficiente de la presión intraocular posoperatoria con daño progresivo posterior del nervio óptico. El uso de agentes antifibróticos adyuvantes, tales como 5-fluorouracilo y mitomicina C, ha mejorado significativamente la tasa de éxito de la cirugía de filtración. Sin embargo, debido a sus mecanismos de acción no específicos, estos agentes pueden causar muerte celular generalizada y apoptosis, lo que resulta en complicaciones potencialmente amenazantes para la vista, tales como hipotonía posoperatoria grave, fugas de ampollas y endoftalmitis. Por lo tanto, se necesitan agentes antifibróticos alternativos. Para este propósito, el agente antifibrótico imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden resultar beneficiosos.

Cáncer

La mortalidad por cáncer de pulmón es alta, y las muertes anuales por cáncer de pulmón equivalen a las de los cánceres de próstata, mama, colon y recto combinados. A pesar del avance en el conocimiento sobre los mecanismos moleculares y la introducción de múltiples nuevos agentes terapéuticos para el cáncer de pulmón, la deprimente tasa de supervivencia a 5 años (11-15 %) permanece relativamente inalterada. Esto refleja el limitado conocimiento disponible sobre los factores que promueven la transformación oncogénica y la proliferación de células neoplásicas.

Hasta hace unos años, el foco principal en la investigación del cáncer ha sido principalmente la propia célula neoplásica. Como consecuencia, hoy en día, existe una discrepancia significativa entre el vasto conocimiento sobre la biología del cáncer generado en entornos experimentales y la traducción de este conocimiento en información que se puede usar en la toma de decisiones clínicas. Comprender la naturaleza del entorno tumoral hoy en día puede ser igualmente importante para futuras terapias contra el cáncer como comprender la genética del cáncer *per se*. Los cánceres no son simplemente células neoplásicas autónomas, sino que también están compuestos de fibroblastos, células inmunitarias, células endoteliales y células mesenquimales especializadas. Estos diferentes tipos de células en el entorno del estroma pueden ser reclutados por células neoplásicas malignas para apoyar el crecimiento del tumor y facilitar la diseminación metastásica.

Aunque la hipótesis de la "semilla y el suelo" se presentó hace más de un siglo, ahora estamos empezando a comprender la compleja interacción entre las células tumorales (las "semillas") y el microambiente de crecimiento del

tumor (el "suelo"). Ahora sabemos que el crecimiento del tumor no está determinado únicamente por las células neoplásicas malignas, porque las interacciones entre las células neoplásicas y el compartimento del estroma tienen importantes impactos en el crecimiento y la progresión del cáncer. Las células neoplásicas malignas agresivas son hábiles para aprovechar el microambiente del tumor: las células tumorales pueden (1) residir en el estroma y transformarlo, (2) alterar el tejido conectivo circundante y (3) modificar el metabolismo de las células residentes, produciendo así un estroma, que es permisivo en lugar de defensivo.

Más allá de superar el control microambiental por parte del hospedador, las características clave de las células neoplásicas son su capacidad para invadir el tejido y hacer metástasis a distancia. Para la invasión y la metástasis, las interacciones concertadas entre fibroblastos, células inmunitarias y células y factores angiogénicos son esenciales.

El estroma tumoral consiste básicamente en (1) las células no neoplásicas del tumor, tales como los CAF, tipos de células mesenquimales especializadas distintivas de cada entorno tisular, células inmunitarias innatas y adaptativas, y vasculatura con células endoteliales y pericitos y (2) la matriz extracelular (ECM) que consiste en proteínas estructurales (colágeno y elastina), proteínas especializadas (fibrilina, fibronectina y elastina) y proteoglicanos. La angiogénesis es central para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas y hasta ahora ha sido la más exitosa entre los objetivos estromales en la terapia contra el cáncer. El inicio de la angiogénesis requiere la inducción de metaloproteinasas de matriz (MMP) que conduce a la degradación de la membrana basal, el brote de células endoteliales y la regulación de la unión de los pericitos. Sin embargo, los CAF desempeñan un papel importante en la sincronización de estos eventos a través de la expresión de numerosas moléculas de la matriz extracelular y factores de crecimiento, incluyendo el factor de crecimiento transformante (TGF)- β , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2).

El estroma tisular normal es esencial para el mantenimiento y la integridad de los tejidos epiteliales y contiene una multitud de células que colaboran para mantener la homeostasis tisular normal. Existe una comunicación molecular continua y bilateral entre las células epiteliales normales y las células del compartimento estromal, mediada a través de contactos directos célula-célula o por moléculas secretadas. Por lo tanto, cambios menores en un compartimento pueden causar alteraciones dramáticas en todo el sistema.

Existe una similitud entre el estroma de las heridas y los tumores, porque ambas entidades tenían angiogénesis activa y numerosos fibroblastos proliferantes que secretaban una matriz extracelular compleja, todo sobre un fondo de deposición de fibrina. En consecuencia, el estroma tumoral se ha denominado comúnmente estroma activado o reactivo.

Una alteración genética durante el desarrollo del cáncer, que conduce a una célula neoplásica maligna, cambiará en consecuencia el compartimento hospedador del estroma para establecer un entorno permisivo y de apoyo para la célula neoplásica. Durante las primeras etapas del desarrollo y la invasión del tumor, la membrana basal se degrada y el estroma activado, que contiene fibroblastos, infiltrados inflamatorios y capilares recién formados, entra en contacto directo con las células tumorales. La matriz de la membrana basal también modifica las interacciones de citocinas entre las células cancerosas y los fibroblastos. Estas alteraciones inducidas por el cáncer en el estroma contribuirán a la invasión del cáncer. Los estudios en animales han demostrado que tanto el estroma lesionado como el activado proporcionan señales oncogénicas para facilitar la tumorigénesis. Aunque el estroma normal en la mayoría de los órganos contiene un número mínimo de fibroblastos en asociación con la matriz extracelular fisiológica, el estroma activado se asocia con más fibroblastos productores de matriz extracelular, vascularidad mejorada y mayor producción de matriz extracelular. Esta formación de un tipo específico de estroma tumoral en sitios de invasión activa de células tumorales se considera una parte integral de la invasión tumoral y se ha denominado estromatogénesis tumoral.

La expansión del estroma tumoral con una proliferación de fibroblastos y deposición densa de ECM se denomina reacción desmoplásica. Es secundaria al crecimiento neoplásico maligno y se puede separar del colapso alveolar, que no muestra ni fibroblastos activados ni colágeno/ECM denso. Morfológicamente, esto se denomina desmoplasia y se concibió inicialmente como un mecanismo de defensa para prevenir el crecimiento tumoral, pero los datos han demostrado que en tumores establecidos, este proceso, de manera bastante opuesta, participa en varios aspectos de la progresión tumoral, tales como la angiogénesis, la migración, la invasión y la metástasis. Los últimos estudios muestran que los fibroblastos y las células tumorales pueden mejorar el crecimiento tisular local y la progresión del cáncer mediante la secreción de ECM y la degradación de componentes de ECM dentro del estroma tumoral. Esto está relacionado en parte con la liberación de sustancias secuestradas en la matriz extracelular (ECM), tal como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y la escisión de productos de las proteínas de la ECM como respuesta a la secreción de MMP asociadas al carcinoma.

Los factores de crecimiento profibróticos, liberados por las células neoplásicas, tal como el TGF- β , el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el FGF2, regulan el volumen y la composición del estroma tumoral, ya que todos ellos son mediadores clave de la activación de fibroblastos y la fibrosis tisular. El PDGF y el FGF2 también desempeñan papeles importantes en la angiogénesis.

En los tumores, los fibroblastos activados se denominan fibroblastos peritumorales o fibroblastos asociados al carcinoma (CAF, por sus siglas en inglés). Los CAF, al igual que los fibroblastos activados, son muy heterogéneos y

se cree que procedente de las mismas fuentes que los fibroblastos activados. El progenitor principal parece ser el fibroblasto que reside localmente, pero también puede derivar de pericitos y células musculares lisas de la vasculatura, de células mesenquimales procedentes de la médula ósea o por transición mesenquimal epitelial o endotelial. El término CAF es bastante ambiguo debido a los diversos orígenes de los que derivan estas células, al igual que la diferencia entre fibroblastos activados y CAF. Cada vez hay más pruebas de distinciones epigenéticas y posiblemente genéticas entre CAF y fibroblastos normales. Los CAF se pueden reconocer por su expresión de actina de músculo liso α , pero debido a la heterogeneidad, la expresión de actina de músculo liso α por sí sola no identificará a todos los CAF. Por lo tanto, otros marcadores de CAF usados son la proteína 1 específica de fibroblastos, la proteína de activación de fibroblastos (FAP) y el receptor de PDGF (PDGFR) α/β .

En respuesta al crecimiento tumoral, los fibroblastos son activados principalmente por TGF- β , quimiocinas como la proteína quimiotáctica monocítica 1 y agentes degradadores de la matriz extracelular tales como las MMP. Aunque los fibroblastos normales en varios estudios *in vitro* han demostrado un efecto inhibitor sobre la progresión del cáncer, hoy en día, hay evidencia sólida de un papel promotor del cáncer de los CAF. En carcinomas de mama, se considera que hasta el 80 % de los fibroblastos estromales tienen este fenotipo activado (CAF).

Los CAF promueven el crecimiento maligno, la angiogénesis, la invasión y la metástasis. Los papeles de los CAF y su potencial como dianas para la terapia del cáncer se han estudiado en modelos de xenoinjertos, y la evidencia de estudios translacionales ha revelado una importancia pronóstica de los CAF en varios tipos de carcinoma.

En el contexto del crecimiento tumoral, los CAF se activan y son altamente sintéticos, secretando, por ejemplo, colágeno tipo I y IV, fibronectina A de dominio extra, proteoglicanos de sulfato de heparina, proteína ácida secretada y rica en cisteína, tenascina-C, factores de crecimiento del tejido conectivo, MMP y activadores del plasminógeno. Además de secretar factores de crecimiento y citocinas, que afectan a la motilidad celular, los CAF son una fuente importante de proteasas que degradan la matriz extracelular, tales como las MMP, que desempeñan varios papeles importantes en la tumorigénesis. A través de la degradación de la matriz extracelular, las MMP pueden, dependiendo del sustrato, promover el crecimiento tumoral, la invasión, la angiogénesis, el reclutamiento de células inflamatorias y la metástasis. Además, parece que las MMP activan una serie de citocinas proinflamatorias.

Después de la inyección de células de melanoma B16M en ratones, la formación de metástasis hepáticas se asoció con una activación temprana de células estrelladas (similares a fibroblastos) en el hígado, ya que estas parecían importantes para crear un nicho metastásico y promover la angiogénesis. Las MMP también se han vinculado a la angiogénesis tumoral en varios modelos *in vivo*. Los CAF, cuando se coinyectaron en ratones, facilitaron la invasividad de células cancerosas que de otro modo no serían invasivas. Además, los xenoinjertos que contienen CAF aparentemente crecen más rápido que los xenoinjertos infundidos con fibroblastos normales.

En el reclutamiento y acumulación de CAF en el estroma tumoral, estas células se comunicarán activamente con células cancerosas, células epiteliales, células endoteliales, pericitos y células inflamatorias a través de la secreción de varios factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas. Los CAF proporcionan moléculas oncogénicas potentes tales como TGF- β y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

El TGF- β es un factor de crecimiento pleiotrópico expresado tanto por células cancerosas como por células del estroma. El TGF- β es, en las células normales y premalignas, un supresor de la tumorigénesis, pero a medida que progresan las células cancerosas, se pierde el efecto antiproliferativo y, en su lugar, el TGF- β promueve la tumorigénesis induciendo la diferenciación en un fenotipo invasivo. El TGF- β también puede instigar la progresión del cáncer al escapar de la inmunovigilancia, y la expresión aumentada del TGF- β se correlaciona fuertemente con la acumulación de tejido desmoplásico fibrótico y la progresión del cáncer. Recientemente, se informó que un inhibidor de molécula pequeña del receptor de TGF- β tipo I inhibe la producción del factor de crecimiento del tejido conectivo por las células del carcinoma hepatocelular (HCC), lo que da como resultado un componente estromal reducido de los HCC. La inhibición del receptor de TGF- β abortó la comunicación cruzada entre los HCC y los CAF y, en consecuencia, evitó la proliferación, la invasión y la metástasis tumoral. El HGF pertenece a la familia de los plasminógenos y está unido a la ECM en forma de precursor. Se une al receptor de alta afinidad c-met, y la sobreexpresión o la señalización oncogénica constante de c-Met conducen a la proliferación, la invasión y la metástasis.

Los PDGF son reguladores de fibroblastos y pericitos y desempeñan papeles importantes en la progresión tumoral. Es un factor quimiotáctico y de crecimiento para células mesenquimales y endoteliales. Tiene un papel autocrino limitado en la replicación de células tumorales, pero es un actor potencial, de manera paracrina, y en el desarrollo del estroma tumoral. Induce la proliferación de fibroblastos activados y posiblemente recluta CAF indirectamente mediante la estimulación de la liberación de TGF- β de los macrófagos.

Un tumor no puede desarrollarse sin la expansión paralela de un estroma tumoral. Aunque todavía no comprendemos los mecanismos exactos que regulan la activación de fibroblastos y su acumulación en el cáncer, la evidencia disponible apunta a la posibilidad de que el estroma tumoral o los CAF puedan ser objetivos candidatos para el tratamiento del cáncer.

Los CAF y las MMP se han considerado dos de los reguladores clave de tumores procedentes del epitelio que

representan nuevos objetivos potenciales para terapias integrativas, que afectan tanto a los componentes transformados como a los no transformados del entorno tumoral. Como se comentó anteriormente, la experiencia con inhibidores de MMP hasta ahora no ha sido exitosa. La evidencia de que los CAF son epigenéticamente y posiblemente también genéticamente distintos de los fibroblastos normales está comenzando a definir a estas células como objetivos potenciales para la terapia contra el cáncer. La FAP, expresada en más del 90 % de los carcinomas epiteliales, surgió temprano como un candidato prometedor para atacar a los CAF, y el beneficio terapéutico potencial de su inhibición fue revisado recientemente. En estudios preclínicos, la abrogación de la FAP atenúa el crecimiento tumoral y mejora significativamente la absorción de fármacos antineoplásicos por parte del tejido tumoral. En un estudio de fase I, en el que se trató a pacientes con carcinomas avanzados FAP-positivos (cáncer colorrectal y CPNM) con anticuerpo FAP, el anticuerpo se unió específicamente a los sitios del tumor, pero no se observaron respuestas objetivas.

Los hallazgos consistentes y repetidos de células cancerosas que experimentan fácilmente invasión y metástasis en respuesta a TGF- β han señalado la necesidad de nuevos agentes antineoplásicos que se dirijan a las actividades oncogénicas de TGF- β . Se han ensayado preclínicamente una gran cantidad de anticuerpos anti TGF- β y cinasas del receptor I de TGF- β durante la última década. Debido a la falta de éxito, el direccionamiento al sistema de señalización de TGF- β sigue siendo esquivo. Debe apreciarse que se han asignado efectos tanto protumorales como antitumorales a TGF- β , y la naturaleza multifuncional de TGF- β aparentemente representa la mayor barrera para dirigirse de manera eficaz a este ligando, su receptor o efectores posteriores.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad potencialmente mortal que se caracteriza por una elevación marcada y sostenida de la presión de la arteria pulmonar. La enfermedad da como resultado insuficiencia ventricular derecha y muerte. Los enfoques terapéuticos actuales para el tratamiento de la hipertensión pulmonar crónica proporcionan principalmente alivio sintomático, así como cierta mejora del pronóstico. Aunque se postula para todos los tratamientos, falta evidencia de efectos antiproliferativos directos de la mayoría de los enfoques. Además, el uso de la mayoría de los agentes aplicados actualmente se ve obstaculizado por efectos secundarios no deseados o vías de administración de fármacos inconvenientes. Los cambios patológicos en las arterias pulmonares hipertensas incluyen lesión endotelial, proliferación e hipercontracción de las células musculares lisas (SMC) vasculares.

La Organización Mundial de la Salud divide la hipertensión pulmonar (HP) en cinco grupos. Estos grupos están organizados en función de la causa de la afección y las opciones de tratamiento. En todos los grupos, la presión promedio en las arterias pulmonares es de 25 mmHg o más. La presión en las arterias pulmonares normales es de 8-20 mmHg en reposo. (Cabe apreciar que el grupo 1 se denomina hipertensión arterial pulmonar (HAP) y los grupos 2 a 5 se denominan hipertensión pulmonar. Sin embargo, todos los grupos juntos se denominan hipertensión pulmonar). La hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 incluye la HAP que no tiene una causa conocida; la HAP que se hereda; la HAP que es causada por medicamentos o toxinas, tales como drogas callejeras y determinados medicamentos dietéticos; la HAP que es causada por afecciones tales como: Enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, enfermedad hepática, cardiopatía congénita. Esta es una enfermedad cardíaca que está presente al nacer, anemia falciforme, esquistosomiasis. Esta es una infección causada por un parásito. La esquistosomiasis es una de las causas más comunes de HAP en muchas partes del mundo; y la HAP que es causada por afecciones que afectan a las venas y los vasos sanguíneos pequeños de los pulmones. La hipertensión pulmonar del grupo 2 incluye HP con enfermedad cardíaca izquierda. Las afecciones que afectan el lado izquierdo del corazón, tales como la enfermedad de la válvula mitral o la presión arterial alta a largo plazo, pueden causar enfermedad cardíaca izquierda e HP. La enfermedad cardíaca izquierda es probablemente la causa más común de HP. El grupo 3 de hipertensión pulmonar incluye la HP asociada con enfermedades pulmonares, tales como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y enfermedades pulmonares intersticiales. Las enfermedades pulmonares intersticiales causan cicatrización del tejido pulmonar. El grupo 3 también incluye la HP asociada con trastornos respiratorios relacionados con el sueño, tales como apnea del sueño. El grupo 4 de hipertensión pulmonar incluye la HP causada por coágulos de sangre en los pulmones o trastornos de la coagulación sanguínea. El grupo 5 de hipertensión pulmonar incluye la HP causada por diversas otras enfermedades o afecciones. Los ejemplos incluyen: Trastornos sanguíneos, tales como policitemia vera y trombocitemia esencial, trastornos sistémicos, tales como sarcoidosis y vasculitis. Los trastornos sistémicos afectan a muchos de los órganos del cuerpo, trastornos metabólicos, tales como enfermedad de la tiroides y enfermedad por almacenamiento de glucógeno. (En la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, las células del cuerpo no usan una forma de glucosa de forma adecuada.), y otras afecciones, tales como tumores que presionan las arterias pulmonares y nefropatía.

Varios factores de crecimiento se han visto implicados en la proliferación y migración anómala de las SMC, incluyendo PDGF, FGF básico (bFGF) y EGF. Estudios *in vitro* establecieron que el PDGF actúa como un potente mitógeno y quimioatrayente para las SMC. El PDGF activo es formado por polipéptidos (cadena A y B) que forman homo- o heterodímeros y estimulan los receptores de superficie celular α y β . Recientemente, se identificaron dos genes PDGF adicionales, que codifican los polipéptidos PDGF-C y PDGF-D. Los receptores de PDGF (PDGFR) pertenecen a una familia de receptores de tirosina cinasas transmembrana (RTK) y se supone que se mantienen unidos por los ligandos PDGF bivalentes. Este complejo de receptor dimérico y PDGF da como resultado una autofosforilación del RTK y un aumento en la actividad de la cinasa.

Ambos receptores activan las principales vías de transducción de señales, incluyendo Ras/MAPK, PI3K y fosfolipasa Cy. Recientemente, se ha demostrado una regulación positiva tanto de PDGFR α como de PDGFR β en corderos con hipertensión pulmonar intrauterina crónica. Sin embargo, el ARNm de PDGF-A o PDGF-B pulmonar no difirió entre los animales hipertensos pulmonares y los animales de control. En biopsias de pulmón de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave, la expresión de la cadena PDGF-A aumentó significativamente.

Como la señalización de PDGF alterada desempeña un papel importante en el curso de la HAP, el imatinib o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, también pueden tener un efecto positivo en la hemodinámica y la remodelación vascular pulmonar en la HAP y servir como una terapia anti-remodelación para esta enfermedad.

La presente invención proporciona, en varias realizaciones como se divulga en el presente documento, composiciones y métodos para formulaciones de compuestos de imatinib y derivados de fenilaminopirimidina que ofrecen ventajas sin precedentes con respecto al suministro localizado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de una manera que permite una disponibilidad rápida y sostenida de niveles terapéuticamente útiles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en uno o más tejidos deseados.

En determinadas realizaciones preferidas, y como se describe con mayor detalle a continuación, el suministro de la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es a los tejidos del sistema respiratorio en sujetos mamíferos, por ejemplo, a través de las vías respiratorias hasta las vías respiratorias medias y/o los lechos pulmonares (por ejemplo, lechos capilares alveolares) en pacientes humanos. De acuerdo con determinadas realizaciones particularmente preferidas, el suministro a estas regiones del pulmón se puede lograr mediante terapia de inhalación de una formulación de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento.

Estas y otras realizaciones relacionadas proporcionarán de forma útil un beneficio terapéutico y/o profiláctico, al hacer que el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, terapéuticamente eficaz estén disponibles para un tejido deseado inmediatamente después de la administración, mientras que con el mismo evento de administración también se ofrecen períodos de tiempo de duración sorprendentemente sostenida durante los cuales el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrados localmente están disponibles para un efecto terapéutico prolongado.

Las composiciones y los métodos divulgados en el presente documento pero no reivindicados, proporcionan dicho suministro localizado rápido y sostenido de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una amplia diversidad de tejidos. Se contemplan realizaciones para el tratamiento de numerosas afecciones clínicamente significativas, incluyendo fibrosis pulmonar, cáncer, fibrosis quística, fibrosis cardíaca, trasplante (por ejemplo, de pulmón, hígado, riñón, corazón, etc.), injertos vasculares y/u otras afecciones, tales como enfermedades infecciosas, para las que puede estar indicada una terapia biodisponible rápida y sostenida con imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

De acuerdo con determinadas realizaciones relacionadas, se cree que la regulación de la cantidad total de solutos disueltos en una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de acuerdo con una teoría no limitativa, da como resultado formulaciones acuosas de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tienen propiedades terapéuticamente beneficiosas, incluyendo las propiedades de partículas líquidas nebulizadas formadas a partir de soluciones acuosas de dichas formulaciones. Además, y como se divulga en el presente documento, se ha descubierto que dentro de los parámetros proporcionados en el presente documento en relación con la concentración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, el pH y la concentración total de soluto, la tolerabilidad de las formulaciones en o cerca de la parte superior del intervalo de concentración total de soluto se puede aumentar mediante la inclusión de un agente de enmascaramiento del sabor como se proporciona en el presente documento.

Una observación inesperada es que la exposición de imatinib inhalado a la superficie pulmonar da como resultado el agotamiento de cationes esenciales de la superficie pulmonar y una mayor propensión a la toxicidad aguda. El mecanismo aparente para este agotamiento es la capacidad de imatinib para quelar iones tales como hierro (III) en una relación de tres moléculas de imatinib por ion de hierro (III). La quelación del hierro (III) se produce aproximadamente a la mitad de la fuerza de quelación del EDTA. Un método para prevenir el agotamiento de iones de la superficie pulmonar es formular imatinib con un ion multivalente. A modo de ejemplo no limitativo, dichos cationes multivalentes pueden incluir hierro (II), hierro (III), calcio, magnesio, etc. A modo de ejemplo no limitativo, se encontró que la formulación de imatinib quelaba magnesio en una relación de dos moléculas de imatinib por un ion de magnesio. Por lo tanto, la formulación de entre aproximadamente dos y diez moléculas de imatinib con una molécula de magnesio

da como resultado la saturación de la capacidad de quelación del imatinib y reduce la capacidad de éste para agotar los cationes de la superficie pulmonar. Si se combina esta solución con la necesidad de ajustar la osmolalidad de la formulación y el contenido de iones permeables, la forma de sal del ion multivalente también puede ser beneficiosa. A modo de ejemplo no limitativo, el uso de cloruro de magnesio para formular imatinib reduce la capacidad de imatinib de agotar los cationes esenciales de la superficie pulmonar, contribuye a ajustar la osmolalidad de las formulaciones y sirve para proporcionar a la formulación un ion permeable de cloruro. En determinadas realizaciones de este tipo, por ejemplo, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, solo o formulado con excipientes disueltos en una solución acuosa simple que puede aerosolizarse e inyectarse o inhalarse en el compartimento nasal o pulmonar. Una formulación de este tipo puede contener un catión multivalente y/o estar tamponada a un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 11,0, más preferentemente de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0, a una concentración de al menos 34 µg/ml a aproximadamente 463 mg/ml, y que tiene una osmolalidad total de al menos 100 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg, o 300 a aproximadamente 5000 mOsmol/kg. Una formulación acuosa simple de este tipo puede comprender además un agente de enmascaramiento del sabor para que se vuelva tolerable para la administración por inhalación (es decir, para superar el sabor indeseable o las propiedades irritantes que de otro modo impedirían una administración terapéutica eficaz). Por lo tanto, y como se describe con mayor detalle en el presente documento, la regulación de las condiciones de formulación con respecto al pH, el tipo de tampón, la concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, la osmolalidad total y el posible agente de enmascaramiento del sabor, proporciona determinadas ventajas terapéuticas y de otro tipo.

En determinadas realizaciones de este tipo, por ejemplo, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que comprende imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en una configuración de inhalador de dosis medida presurizado que proporciona una mejor estabilidad y/o propiedades de aerosol, de modo que al menos 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, puede aerosolizarse e inyectarse o inhalarse en el compartimento nasal o pulmonar. Por lo tanto, y como se describe con mayor detalle en el presente documento, la regulación de las condiciones de formulación con respecto al propulsor, el recipiente inhalador de dosis medida presurizado adecuado, la estabilidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, proporciona determinadas ventajas terapéuticas y de otro tipo.

En determinadas realizaciones preferidas, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o sales de la misma, pueden servir como profármacos, sustancias de liberación sostenida o activas en las formulaciones y composiciones actualmente divulgadas y pueden suministrarse, en condiciones y durante un tiempo suficiente para producir concentraciones máximas de fármaco de liberación sostenida o activo en el aparato respiratorio (incluidos los lechos pulmonares, las cavidades nasales y sinusales) y otros compartimentos tópicos no orales incluyendo, pero sin limitación, la piel, el recto, la vagina, la uretra, la vejiga urinaria, el ojo y el oído. Como se divulga en el presente documento, determinadas realizaciones particularmente preferidas se refieren a la administración, por inhalación oral y/o nasal, de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, al aparato respiratorio bajo, en otras palabras, a los pulmones o al compartimento pulmonar (por ejemplo, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y/o alvéolos), como puede efectuarse mediante dicho "suministro pulmonar" para proporcionar cantidades eficaces del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, al compartimento pulmonar y/o a otros tejidos y órganos a los que se puede llegar a través del sistema circulatorio posteriormente a dicho suministro pulmonar del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar.

Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos tienen eficacias variables dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen resultados antiinflamatorios, antifibróticos, antidesmielinizantes y/o de remodelación tisular que son profilácticos o terapéuticamente significativos. Estas y otras realizaciones relacionadas incluyen, por lo tanto, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Sin embargo, como se señaló anteriormente, la invención no pretende limitarse a esto y puede referirse, de acuerdo con realizaciones particularmente preferidas, a imatinib o una sal del mismo. Otras realizaciones contempladas pueden referirse a otro compuesto derivado de fenilaminopirimidina tales como los divulgados en el presente documento.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran beneficios antiinflamatorios, antifibróticos o de remodelación tisular deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar a pacientes con fibrosis pulmonar.

- Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para la fibrosis pulmonar asociada, a modo de ejemplo no limitativo, con infección, radioterapia, quimioterapia, inhalación de contaminantes ambientales (por ejemplo, polvo, vapores, humos y fibras inorgánicas y orgánicas), hipersensibilidades, silicosis, bisinosis, factores genéticos y rechazo de trasplante.
- Estas y otras aplicaciones relacionadas también se contemplan para su uso en el pulmón, los senos nasales, la cavidad nasal, el corazón, los riñones, el hígado, el sistema nervioso y la vasculatura asociada enfermos. El compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrito en el presente documento puede usarse con dispositivos de inhalación disponibles comercialmente o con otros dispositivos para la administración de productos terapéuticos en aerosol.
- Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran beneficios antiinflamatorios, antifibróticos o de remodelación tisular deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar la fibrosis cardíaca en sujetos humanos y/o veterinarios. Tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar inmediatamente cadena arriba de la aurícula izquierda y, por lo tanto, al sistema arterial coronario con exposición auricular y ventricular interluminal.
- Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para la fibrosis cardíaca asociada, a modo de ejemplo no limitativo, con infección, cirugía, radioterapia, quimioterapia y rechazo de trasplante.
- Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran beneficios antiinflamatorios, antifibróticos o de remodelación tisular deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar la fibrosis renal. Tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar inmediatamente aguas arriba de la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, a la vasculatura renal.
- Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para la fibrosis renal asociada, a modo de ejemplo no limitativo, con infección, cálculos ureterales, hipertensión maligna, radioterapia, diabetes, exposición a metales pesados, quimioterapia y rechazo de trasplante.
- Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran los beneficios antiinflamatorios deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar la toxicidad cardíaca o renal. Tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar inmediatamente aguas arriba de la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, a la vasculatura cardíaca y renal.
- Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para toxicidad cardíaca o renal asociada, a modo de ejemplo no limitativo, con quimioterapia.
- Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran beneficios antiinflamatorios, antifibróticos o de remodelación tisular deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar la fibrosis hepática. Tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar

inmediatamente aguas arriba de la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, a la vasculatura hepática.

Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para la fibrosis hepática asociada, a modo de ejemplo, con infección hepática, hepatitis, sobrecarga por alcohol, enfermedad autoinmunitaria, radioterapia, quimioterapia y rechazo de trasplante.

Como ejemplo no limitativo, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulización líquida, polvo seco y/o dosis medida inyectada por vía nasal o inhalada, o aerosol inhalado por vía oral para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran los beneficios antiinfecciosos deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar enfermedades asociadas con una infección vírica activa, previa o latente. Si se realiza por inhalación oral, tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura pulmonar inmediatamente aguas arriba de la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y, por lo tanto, al sistema nervioso central. Si se realiza mediante inyección nasal o inhalación nasal, tales realizaciones proporcionan un suministro directo y de alta concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a la vasculatura nasal y sinusal inmediatamente aguas arriba del sistema nervioso central.

Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento de enfermedades asociadas con una infección vírica activa, previa o latente.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulizada líquida, polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces que confieran beneficios antifibróticos, antiinflamatorios o de remodelación tisular deseados, por ejemplo, para prevenir, controlar o tratar a pacientes con fibrosis quística. Dichas realizaciones pueden incluir la formulación conjunta o administración conjunta de un compuesto derivado de fenilaminopirimidina con un antibiótico, esteroide, solución hiperosmolar, DNasa u otro agente diluyente de la mucosidad, u otro agente.

Debido a que se sabe que diferentes productos farmacéuticos varían en eficacia dependiendo de la dosis, la forma, la concentración y el perfil de suministro, las realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan parámetros de formulación y suministro específicos que producen protección contra y tratamiento para la fibrosis quística.

Para las aplicaciones descritas en el presente documento, el compuesto (o sal del mismo) líquido nebulizado, en polvo seco o en aerosol de dosis medida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede administrarse conjuntamente, administrarse secuencialmente o prepararse en una combinación fija con un antimicrobiano (por ejemplo, tobramicina y/u otros aminoglucósidos tales como amikacina, aztreonam y/u otras beta o mono-bactamas, ciprofloxacino, levofloxacino y/u otros, fluoroquinolonas, azitromicina y/u otros macrólidos o cetólidos, tetraciclina y/u otras tetraciclinas, quinupristina y/u otras estreptograminas, linezolid y/u otras oxazolidinonas, vancomicina y/u otros glucopéptidos, y cloranfenicol y/u otros fenicoles, y colisitina y/u otras polimixinas), broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta-2 y antagonistas muscarínicos), corticosteroides (por ejemplo, salmeterol, fluticasona y budesonida), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona), cromolín, nedocromilo, modificadores de leucotrienos (por ejemplo, montelukast, zafirlukast y zileutón) en solución hiperosmolar, ADNasa u otro agente que diluya la mucosidad, interferón gamma, ciclofosfamida, colchicina, N-acetilcisteína, azatioprina, bromhexina, antagonista del receptor de endotelina (por ejemplo, bosentán y ambrisentán), inhibidor de PDE5 (por ejemplo, sildenafil, vardenafil y tadalafil), inhibidor de PDE4 (por ejemplo, roflumilast, cilomilast, oglemilast, tetomilast y SB256066), prostinoide (por ejemplo, epoprostenol, iloprost y treprostinina), óxido nítrico o compuesto donador de óxido nítrico, bloqueador de IL-13, bloqueador de IL-10, anticuerpo específico de CTGF, inhibidores de CCN2, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, inhibidores de PDGF, antagonista de PPAR, imatinib oral, anticuerpo específico de CCL2, antagonista de CXCR2, inhibidor de la cinasa del factor de crecimiento triple, anticoagulante, bloqueador de TNF, tetraciclina o derivado de tetraciclina, inhibidor de la 5-lipoxigenasa, inhibidor de la hormona pituitaria, anticuerpo neutralizante de TGF-beta, quelante de cobre, antagonista del receptor de angiotensina II, inhibidor de quimiocina, inhibidor de NF-kappaB, oligonucleótido no codificante de NF-kappaB, inhibidor de IKK-1 y -2 (por ejemplo, imidazoquinoxalina o derivado, y quinazolina o derivado), inhibidor de JNK2 y/o p38 MAPK (por ejemplo, piridilimidazolbutin-1-ol, SB856553, SB681323, diaril urea o derivado, e indol-5-carboxamida), inhibidor de PI3K, inhibidor de LTB4, antioxidante (por ejemplo, Mn-pentaazatetraciclohexacosatrieno, M40419, N-acetil-L-cisteína, Mucomyst, Fluimucil, Nacystelyn, Erdosteine, Ebeselen, tioredoxina, miméticos de glutatión peroxidasa, complejo C3 de curcúmina, resveratrol y análogos, Tempol, antioxidantes catalíticos y OxSODrol), depurador de TNF (por ejemplo, infliximab, etecept, adalimumab, PEG-sTNFR 1, afelimomab y oligonucleótido no codificante de TNF-alfa), interferón

beta-1a (Avonex, Betaseron o Rebif), acetato de glatiramer (Copaxone), mitoxantrona (Novantrone), natalizumab (Tysabri), metotrexato, azatioprina (Imuran), inmunoglobulina intravenosa (IgIV), ciclofosfamida (Cytosan), lioresal (Baclofen), tizanidina (Zanaflex), benzodiazepina, medicamentos colinérgicos, antidepresivos y amantadina.

- 5 Como se muestra como un enfoque prometedor para tratar el cáncer y la hipertensión arterial pulmonar, para permitir la "terapia de cóctel" o "profilaxis de cóctel" en la enfermedad fibrótica, más específicamente la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades fibróticas pulmonares, métodos para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, inhalado ya sea administrado conjuntamente, administrado secuencialmente o prescrito conjuntamente (de modo que un médico
- 10 prescriptor solicite que los medicamentos se tomen en alguna secuencia como terapia combinada para tratar la misma enfermedad) con agentes dirigidos al cáncer, la enfermedad fibrótica o inflamatoria. A modo de ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con el anticuerpo monoclonal GS-6624 (antes conocido como AB0024), análogo u otro anticuerpo dirigido a la proteína LOXL2 asociada con la biogénesis del tejido conectivo para reducir la inflamación, el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con IW001 (colágeno tipo V), un análogo u otro colágeno dirigido a la tolerancia inmunogénica para reducir la inflamación, el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con PRM-151 (pentaxina-2 recombinante), un análogo u otra molécula dirigida a la regulación de la respuesta a la lesión para reducir la inflamación, el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con CC-930 (inhibidor de la cinasa Jun), un análogo u otro inhibidor de la cinasa Jun para reducir la respuesta inflamatoria. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con imatinib oral (también conocido como Gleeve o Glivec (inhibidor de la tirosina cinasa)), un análogo u otro inhibidor de la tirosina para inhibir la transformación y proliferación de fibroblastos-miofibroblastos pulmonares, así como la producción de matriz extracelular y la formación/mantenimiento del estroma tumoral a través de la inhibición de la señalización de PDGF y el factor de crecimiento transformante (TGF)- β . A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con STX-100 (anticuerpo monoclonal dirigido a la integrina alfa-v beta-6), un análogo u otro anticuerpo dirigido a la integrina alfa-v beta-6 u otra integrina para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con QAX576 (anticuerpo monoclonal dirigido a la interleucina 13 [IL-13]), un análogo u otro anticuerpo dirigido a la IL-13 para reducir el estroma tumoral y/o la inflamación. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con FG-3019 (anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del tejido conectivo [CTGF]), un análogo u otro anticuerpo dirigido al CTGF para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con CNTO-888 (un anticuerpo monoclonal dirigido a la quimiocina [ligando 2 del motivo C-C [CCL2]], un análogo u otro anticuerpo dirigido a CCL2 para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con Esbriet, Pirespa o Pirfenex (nombres comerciales de pirfenidona) o un análogos dirigido a la inflamación, el estroma tumoral y/o la fibrosis. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en combinación fija, se administra conjuntamente, se administra secuencialmente o se prescribe conjuntamente con BIBF-1120 (también conocido como Vargatef, un inhibidor de la triple cinasa dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y el factor de crecimiento de fibroblastos [FGF]), un análogo u otro inhibidor de la triple cinasa para reducir la fibrosis, el estroma tumoral y/o la inflamación.

- Como se describe en el presente documento para imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, los beneficios de la inhalación oral o intranasal directamente al pulmón o los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal y/o pulmonar también beneficiarán a estos compuestos. Por lo tanto, a modo de ejemplo no limitativo, el anticuerpo monoclonal GS-6624 (anteriormente conocido como AB0024), análogo u otro anticuerpo dirigido a la proteína LOXL2 asociada con la

biogénesis del tejido conectivo para reducir la inflamación, el estroma tumoral y/o la fibrosis puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro directo al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de ejemplo no limitativo, PRM-151 (pentraxina-2 recombinante), análogo u otra molécula dirigida a la regulación de la respuesta a la lesión para reducir la inflamación y/o la fibrosis puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, CC-930 (inhibidor de la cinasa Jun), un análogo u otro inhibidor de la cinasa Jun para reducir el estroma tumoral y/o la respuesta inflamatoria puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, imatinib oral (también conocido como Gleeve o Glivec (inhibidor de la tirosina cinasa)), un análogo u otro inhibidor de la tirosina para inhibir la transformación y proliferación de fibroblastos-miofibroblastos pulmonares, así como la producción de la matriz extracelular y la formación/mantenimiento del estroma tumoral a través de la inhibición de la señalización de PDGF y del factor de crecimiento transformante (TGF)- β puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, STX-100 (anticuerpo monoclonal dirigido a la integrina alfa-v beta-6), un análogo u otro anticuerpo dirigido a la integrina alfa-v beta-6 u otra integrina para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, QAX576 (anticuerpo monoclonal dirigido a la interleucina 13 [IL-13]), un análogo u otro anticuerpo dirigido a la IL-13 para reducir el estroma tumoral y/o la inflamación puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, FG-3019 (anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del tejido conectivo [CTGF]), un análogo u otro anticuerpo dirigido al CTGF para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, CNTO-888 (un anticuerpo monoclonal dirigido a la quimiocina [ligando 2 del motivo C-C [CCL2]), un análogo u otro anticuerpo dirigido a CCL2 para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar. A modo de otro ejemplo no limitativo, BIBF-1120 (también conocido como Vargatef, un inhibidor de triple cinasa que se dirige al factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], al factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF] y al factor de crecimiento de fibroblastos [FGF]), un análogo u otro inhibidor de triple cinasa para reducir el estroma tumoral y/o la fibrosis y/o la inflamación puede administrarse por inhalación oral o intranasal para suministro al pulmón o a los tejidos inmediatamente cadena abajo de los compartimentos nasal o pulmonar.

Como se muestra como un enfoque prometedor para tratar el cáncer y la hipertensión arterial pulmonar, para permitir la "terapia de cóctel" o "profilaxis de cóctel" en el cáncer, más específicamente el cáncer de pulmón, métodos para administrar imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, inhalado ya sea administrado conjuntamente, administrado secuencialmente o prescrito conjuntamente (de modo que un médico prescriptor solicite que los medicamentos se tomen en alguna secuencia como terapia combinada para tratar la misma enfermedad) con agentes dirigidos al cáncer. Los agentes antineoplásicos pueden incluir gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839). El gefitinib es un inhibidor selectivo del dominio de tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La proteína diana (EGFR) es una familia de receptores que incluye Her1(erb-B1), Her2(erb-B2) y Her 3(erb-B3). El EGFR se expresa en exceso en las células de determinados tipos de carcinomas humanos, por ejemplo, en los cánceres de pulmón y de mama. Esto conduce a una activación inadecuada de la cascada de señalización antiapoptótica Ras, que finalmente conduce a una proliferación celular descontrolada. La investigación sobre cánceres de pulmón no microcíticos sensibles al gefitinib ha demostrado que una mutación en el dominio de la tirosina cinasa del EGFR es responsable de la activación de las vías antiapoptóticas. Estas mutaciones tienden a conferir una mayor sensibilidad a los inhibidores de tirosina cinasa, tales como gefitinib y erlotinib. De los tipos de histologías del cáncer de pulmón no microcítico, el adenocarcinoma es el tipo que alberga con mayor frecuencia estas mutaciones. Estas mutaciones se observan con mayor frecuencia en asiáticos, mujeres y no fumadores (que también tienden a tener más a menudo adenocarcinoma). El gefitinib inhibe la tirosina cinasa del EGFR uniéndose al sitio de unión del trifosfato de adenosina (ATP) de la enzima. Por lo tanto, se inhibe la función de la tirosina cinasa del EGFR en la activación de la cascada de transducción de señales antiapoptóticas Ras, y se inhiben las células neoplásicas malignas. Si bien aún no se ha demostrado que el gefitinib sea eficaz en otros cánceres, existe potencial para su uso en el tratamiento de otros cánceres en los que esté involucrada la sobreexpresión del EGFR. Como el gefitinib es un agente quimioterapéutico selectivo, su perfil de tolerabilidad es mejor que el de los agentes citotóxicos anteriores. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son aceptables para una enfermedad potencialmente mortal. Se informa muy comúnmente de exantema similar al acné. Otros efectos adversos comunes incluyen: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis, deshidratación, reacciones cutáneas, paroniquia, elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, astenia, conjuntivitis, blefaritis. Los efectos adversos poco frecuentes incluyen: enfermedad pulmonar intersticial, erosión corneal, crecimiento aberrante de pestañas y cabello.

Otro agente antineoplásico es erlotinib (también conocido como Tarceva). El erlotinib se dirige específicamente a la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se expresa en gran medida y ocasionalmente muta en diversas formas de cáncer. Se une de manera reversible al sitio de unión del trifosfato de

adenosina (ATP) del receptor. Para que se transmita la señal, dos moléculas de EGFR deben unirse para formar un homodímero. Estas usan a continuación la molécula de ATP para transfosforilarse entre sí en residuos de tirosina, lo que genera residuos de fosfotirosina, reclutando las proteínas de unión a fosfotirosina al EGFR para ensamblar complejos proteicos que transducen cascadas de señales al núcleo o activan otros procesos bioquímicos celulares. Al inhibir ATP, la formación de residuos de fosfotirosina en el EGFR no es posible y las cascadas de señales no se inician.

El erlotinib ha demostrado un beneficio de supervivencia en el tratamiento del cáncer de pulmón. Erlotinib está aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico que no ha respondido a al menos un régimen de quimioterapia anterior. También está aprobado junto con gemcitabina para el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado, irresecable o metastásico. En el cáncer de pulmón, se ha demostrado que erlotinib es eficaz en pacientes con o sin mutaciones de EGFR, pero parece ser más eficaz en el grupo de pacientes con mutaciones de EGFR. La tasa de respuesta entre los pacientes con mutaciones de EGFR positivas es de aproximadamente el 60 %. Los pacientes que no fuman y ex fumadores leves con adenocarcinoma o subtipos como BAC tienen más probabilidades de tener mutaciones de EGFR, pero las mutaciones pueden ocurrir en todos los tipos de pacientes. Los pacientes con EGFR positivo generalmente son KRAS negativos. Recientemente se ha demostrado que erlotinib es un potente inhibidor de la actividad de JAK2V617F. JAK2V617F es un mutante de la tirosina cinasa JAK2, que se encuentra en la mayoría de los pacientes con policitemia vera (PV) y en una proporción sustancial de pacientes con mielofibrosis idiopática o trombocitemia esencial. El estudio sugiere que erlotinib puede usarse para el tratamiento de la PV positiva para JAK2V617F y otros trastornos mieloproliferativos. La mayoría de los pacientes presentan exantema. Es similar al acné y afecta principalmente a la cara y el cuello. Es autolimitado y se resuelve en la mayoría de los casos, incluso con el uso continuo. Curiosamente, algunos estudios clínicos han indicado una correlación entre la gravedad de las reacciones cutáneas y una mayor supervivencia, aunque esto no se ha evaluado cuantitativamente. El exantema cutáneo puede ser un marcador sustituto del beneficio clínico. Otros efectos secundarios incluyen diarrea, pérdida de apetito, fatiga y, en raras ocasiones, neumonitis intersticial, que se caracteriza por tos y aumento de la disnea. Puede ser grave y debe considerarse en aquellos pacientes cuya respiración empeora de forma aguda. También se ha sugerido que el erlotinib puede causar pérdida de audición. Entre los efectos secundarios poco frecuentes se incluyen trastornos graves del tracto gastrointestinal, de la piel y oculares. Además, algunas personas a las que se les recetó erlotinib han desarrollado perforaciones graves o fatales del tubo gastrointestinal; "afecciones cutáneas ampollas, exfoliativas y con ampollas, algunas mortales; y problemas oculares graves, tales como lesiones corneales. Algunos de los casos, incluidos los que resultaron en muerte, eran indicativos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. El erlotinib se metaboliza principalmente por la enzima hepática CYP3A4. Los compuestos que inducen esta enzima (es decir, estimulan su producción), tales como la hierba de San Juan, pueden reducir las concentraciones de erlotinib, mientras que los inhibidores pueden aumentar las concentraciones. Al igual que con otros inhibidores de la tirosina cinasa de moléculas pequeñas competitivos con ATP, tales como imatinib en la LMC, los pacientes desarrollan rápidamente resistencia. En el caso del erlotinib, esto suele ocurrir entre 8-12 meses después del inicio del tratamiento. Más del 50 % de la resistencia se debe a una mutación en el bolsillo de unión de ATP del dominio de la cinasa del EGFR que implica la sustitución de un pequeño residuo polar de treonina por un gran residuo no polar de metionina (T790M). Aunque los defensores de la hipótesis de la mutación "guardián" sugieren que esta mutación impide la unión de erlotinib a través de impedimento estérico; la investigación sugiere que T790M confiere un aumento en la afinidad de unión de ATP, lo que reduce el efecto inhibidor de erlotinib. Aproximadamente el 20 % de la resistencia a los fármacos se debe a la amplificación del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, que impulsa la activación dependiente de ERBB3 de PI3K. Otros casos de resistencia pueden implicar numerosas mutaciones, incluido el reclutamiento de un receptor de IGF-1 mutado para homodimerizarse con EGFR, formando así un heterodímero. Esto permite la activación de los efectores posteriores de EGFR incluso en presencia de un inhibidor de EGFR. Algunos inhibidores de IGF-1R se encuentran en varias etapas de desarrollo (basados en TKI como AG1024 o AG538 o derivados de pirrolo [2,3-d]-pirimidina tales como NVP-AEW541). El anticuerpo monoclonal figitumumab que se dirige al IGF-1R se encuentra actualmente en ensayos clínicos. Otra causa de resistencia pueden ser mutaciones inactivadoras del supresor tumoral PTEN que permiten una mayor activación de Akt independientemente de la estimulación por EGFR. El enfoque más prometedor para combatir la resistencia probablemente sea la terapia combinada. Se cree que comenzar el tratamiento con varios agentes terapéuticos diferentes con distintos modos de acción proporciona la mejor defensa contra el desarrollo de T790M y otras mutaciones que confieren resistencia.

Otro agente antineoplásico es Bortezomib (originalmente con nombre en código PS-341; comercializado como Velcade y Bortecad). El Bortezomib es el primer inhibidor terapéutico del proteasoma que se ha ensayado en seres humanos. Está aprobado en los EE. UU. para el tratamiento del mieloma múltiple y el linfoma de células del manto en recidiva. En el mieloma múltiple, se han obtenido respuestas clínicas completas en pacientes con enfermedad refractaria o de rápida progresión. El Bortezomib se sintetizó originalmente como MG-341. Después de resultados preclínicos prometedores, el fármaco (PS-341) se ensayó en un pequeño ensayo clínico de fase I en pacientes con cáncer de mieloma múltiple. El Bortezomib (Velcade) está aprobado para su uso en el mieloma múltiple. Otro producto de bortezomib disponible comercialmente, Bortinat, contiene, según se informa, una sustancia activa sustancialmente mayor que la declarada, lo que potencialmente y aún más da como resultado una mayor toxicidad. Además, Bortinat tiene otras desviaciones químicas y de formulación con respecto al producto ético registrado Velcade, con un impacto clínico poco claro. El átomo de boro en bortezomib se une al sitio catalítico del proteasoma 26S con alta afinidad y especificidad. En las células normales, el proteasoma regula la expresión y función de las proteínas mediante la degradación de proteínas ubiquitinadas, y también limpia la célula de proteínas anómalas o mal plegadas. Los datos clínicos y preclínicos respaldan un papel en el mantenimiento del fenotipo inmortal de las células de mieloma, y los

datos de cultivos celulares y xenoinjertos respaldan una función similar en los cánceres de tumores sólidos. Si bien es probable que intervengan múltiples mecanismos, la inhibición del proteasoma puede prevenir la degradación de los factores proapoptóticos, lo que permite la activación de la muerte celular programada en células neoplásicas que depende de la supresión de las vías proapoptóticas. Recientemente, se encontró que bortezomib provocó un cambio rápido y drástico en los niveles de péptidos intracelulares que produce el proteasoma. Se ha demostrado que algunos péptidos intracelulares son biológicamente activos, por lo que el efecto del bortezomib sobre los niveles de péptidos intracelulares puede contribuir a los efectos biológicos y/o secundarios del fármaco. El bortezomib se elimina rápidamente tras la administración intravenosa. Las concentraciones máximas se alcanzan en aproximadamente 30 minutos. Los niveles del fármaco ya no se pueden medir después de una hora. La farmacodinámica se mide midiendo la inhibición del proteasoma en las células mononucleares de sangre periférica. La sensibilidad mucho mayor de las estirpes celulares de mieloma y de las estirpes celulares del manto a la inhibición del proteasoma en comparación con las células mononucleares de sangre periférica normales y la mayoría de las demás estirpes celulares cancerosas es poco conocida. El Bortezomib se asocia con neuropatía periférica en el 30 % de los pacientes; ocasionalmente, puede ser dolorosa. Esto puede ser peor en pacientes con neuropatía preexistente. Además, también puede producirse mielosupresión que causa neutropenia y trombocitopenia y que puede ser limitante de la dosis. Sin embargo, estos efectos secundarios suelen ser leves en relación con el trasplante de médula ósea y otras opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada. Bortezomib se asocia con una alta tasa de herpes zóster, aunque el aciclovir profiláctico puede reducir el riesgo de esta enfermedad. Los efectos gastrointestinales y la astenia son los eventos adversos más comunes. La eficacia establecida del Bortezomib es de 1,3 mg/m² (con o sin dexametasona) administrados en bolo intravenoso los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días durante un máximo de ocho ciclos en pacientes con mieloma múltiple en recidiva/refractario que recibieron un tratamiento intensivo. La superioridad demostrada del Bortezomib es de 1,3 mg/m² sobre una pauta de dexametasona en dosis altas (por ejemplo, TTP medio de 6,2 frente a 3,5 meses y supervivencia a 1 año del 80 % frente al 66 %). Los estudios de laboratorio y los ensayos clínicos están investigando si podría ser posible aumentar aún más la potencia antineoplásica del Bortezomib al combinarlo con nuevos tipos de otros agentes farmacológicos. Por ejemplo, los ensayos clínicos han indicado que la adición de talidomida, lenalidomida, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o trióxido de arsénico podría ser beneficiosa. En estudios de laboratorio, se encontró que el Bortezomib destruía las células del mieloma múltiple de manera más eficiente cuando se combinaba, por ejemplo, con inhibidores de la histona desacetilasa, taspargina o celecoxib. Existe evidencia preclínica de que el Bortezomib es sinérgico con la reolisina en el cáncer de páncreas. Sin embargo, la eficacia terapéutica y la seguridad de cualquiera de estas últimas combinaciones aún no se han evaluado en pacientes con cáncer.

Otra familia de agentes antineoplásicos son los inhibidores de la cinasa Janus. También conocidos como inhibidores de JAK, son un tipo de medicamento que funciona inhibiendo la actividad de una o más de las enzimas de la familia de cinasas Janus (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), interfiriendo así con la vía de señalización JAK-STAT. Estos inhibidores tienen una aplicación terapéutica en el tratamiento del cáncer y las enfermedades inflamatorias. Las citocinas desempeñan papeles clave en el control del crecimiento celular y la respuesta inmunitaria. Muchas citocinas funcionan uniéndose a los receptores de citocinas de tipo I y tipo II y activándolos. Estos receptores, a su vez, dependen de la familia de enzimas de cinasas Janus (JAK) para la transducción de señales. Por lo tanto, los fármacos que inhiben la actividad de estas cinasas Janus bloquean la señalización de las citocinas. Más específicamente, las cinasas Janus fosforilan los receptores de citocinas activados. Estos receptores fosforilados, a su vez, reclutan factores de transcripción STAT que modulan la transcripción génica. El primer inhibidor de JAK que llegó a los ensayos clínicos fue tofacitinib. Tofacitinib es un inhibidor específico de JAK3 (CI₅₀ = 2 nM), bloqueando así la actividad de IL-2, IL-4, IL-15 e IL-21. Por lo tanto, se bloquea la diferenciación de células Th2 y, por lo tanto, tofacitinib es eficaz en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Tofacitinib en menor medida también inhibe JAK1 (CI₅₀ = 100 nM) y JAK2 (CI₅₀ = 20 nM) que, a su vez, bloquea la señalización de IFN-γ e IL-6 y, en consecuencia, la diferenciación de células Th1. Algunos ejemplos de inhibidores de JAK incluyen: Ruxolitinib contra JAK1/JAK2 para psoriasis, mielofibrosis y artritis reumatoide; Tofacitinib (tasocitinib; CP-690550) contra JAK3 para psoriasis y artritis reumatoide; Baricitinib (LY3009104, INCB28050) contra JAK1/JAK2 para la artritis reumatoide; CYT387 contra JAK2 para trastornos mieloproliferativos; Lestaurtinib contra JAK2, para leucemia mieloide aguda (LMA); Pacritinib (SB1518) contra JAK2 para linfoma recidivante y neoplasias malignas mieloides avanzadas, mielofibrosis idiopática crónica (MICC); y TG101348 contra JAK2 para mielofibrosis.

Otra familia de agentes antineoplásicos son los inhibidores de ALK. Los inhibidores de ALK son fármacos antineoplásicos potenciales que actúan sobre tumores con variaciones de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), tal como una translocación EML4-ALK. Aproximadamente el 7 % de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tienen translocaciones EML4-ALK. Los ejemplos de inhibidores de ALK incluyen: Crizotinib (nombre comercial Xalkori) está aprobado para el CPCNP; AP26113 está en la etapa preclínica; y LDK378 está desarrollado por Novartis como el inhibidor de ALK de segunda generación. NPM-ALK es una variación/fusión diferente de ALK que impulsa los linfomas anaplásicos de células grandes (LACG) y es la diana de otros inhibidores de ALK. Crizotinib tiene una estructura de aminopiridina y funciona como un inhibidor de la proteína cinasa mediante la unión competitiva dentro del bolsillo de unión de ATP de las cinasas diana. Aproximadamente el 4 % de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas tienen un reordenamiento cromosómico que genera un gen de fusión entre EML4 ("proteína 4 asociada a los microtúbulos equinodermos") y ALK ("cinasa del linfoma anaplásico"), lo que da como resultado una actividad cinasa constitutiva que contribuye a la carcinogénesis y parece impulsar el fenotipo neoplásico maligno. La actividad cinasa de la proteína de fusión es inhibida por crizotinib. Los pacientes con esta fusión genética

son típicamente jóvenes no fumadores que no tienen mutaciones ni en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ni en el gen K-Ras. El número de nuevos casos de CPNM con fusión ALK es de aproximadamente 9.000 por año en los EE. UU. y aproximadamente 45.000 en todo el mundo. Se cree que las mutaciones de ALK son importantes para impulsar el fenotipo neoplásico maligno en aproximadamente el 15 % de los casos de neuroblastoma, una forma rara de cáncer del sistema nervioso periférico que se presenta casi exclusivamente en niños muy pequeños. El crizotinib inhibe la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR) c-Met, que participa en la oncogénesis de varias otras formas histológicas de neoplasias malignas. Actualmente se cree que el crizotinib ejerce sus efectos a través de la modulación del crecimiento, la migración y la invasión de células neoplásicas malignas. Otros estudios sugieren que el crizotinib también podría actuar a través de la inhibición de la angiogénesis en tumores malignos. Crizotinib hizo que los tumores se redujeran o estabilizaran en el 90 % de los 82 pacientes portadores del gen de fusión ALK. Los tumores se redujeron al menos un 30 % en el 57 % de las personas tratadas. La mayoría tenía adenocarcinoma y nunca había fumado o eran exfumadores. Se habían sometido a tratamiento con un promedio de otros tres medicamentos antes de recibir crizotinib, y solo se esperaba que el 10 % respondiera a la terapia estándar. Se les administró 250 mg de crizotinib dos veces al día durante una duración media de seis meses. Aproximadamente el 50 % de estos pacientes sufrieron al menos un efecto secundario, tales como náuseas, vómitos o diarrea. Algunas respuestas al crizotinib han durado hasta 15 meses. Un ensayo de fase 3, PERFIL 1007, compara el crizotinib con la quimioterapia de segunda línea estándar (pemetrexed o taxotere) en el tratamiento del CPNM ALK-positivo. Además, un ensayo de fase 2, PERFIL 1005, estudia a pacientes que cumplen criterios similares que han recibido más de una línea de quimioterapia previa. Crizotinib (Xalkori) está aprobado para tratar determinados cánceres de pulmón no microcíticos en estadio tardío (localmente avanzados o metastásicos) que expresan el gen de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) anómalo. La aprobación requirió una prueba molecular complementaria para la fusión EML4-ALK.

Otro agente antineoplásico es crizotinib. Crizotinib también se está probando en ensayos clínicos de linfoma anaplásico de células grandes diseminado avanzado,[9] y neuroblastoma.

Una diana antineoplásica incluye Bcl-2 (linfoma de linfocitos B 2). Codificado por el gen BCL2, es el miembro fundador de la familia Bcl-2 de proteínas reguladoras que regulan la muerte celular (apoptosis). Bcl-2 deriva su nombre del linfoma de linfocitos B 2, ya que es el segundo miembro de una gama de proteínas descritas inicialmente en translocaciones cromosómicas que involucran los cromosomas 14 y 18 en linfomas foliculares. Se han identificado ortólogos de Bcl-2 en numerosos mamíferos para los que hay datos genómicos completos disponibles. Las dos isoformas de Bcl-2, la isoforma 1, también conocida como 1G5M, y la isoforma 2, también conocida como 1G5O/1GJH, presentan un plegamiento similar. Sin embargo, los resultados en la capacidad de estas isoformas para unirse a las proteínas BAD y BAK, así como en la topología estructural y el potencial electrostático del surco de unión, sugieren diferencias en la actividad antiapoptótica de las dos isoformas. El daño al gen Bcl-2 se ha identificado como una causa de varios cánceres, incluidos el melanoma, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, la leucemia linfocítica crónica y el cáncer de pulmón, y una posible causa de esquizofrenia y autoinmunidad. También es una causa de resistencia a los tratamientos contra el cáncer. El cáncer se produce como resultado de una alteración en el equilibrio homeostático entre el crecimiento celular y la muerte celular. La sobreexpresión de genes antiapoptóticos y la subexpresión de genes proapoptóticos pueden dar como resultado la falta de muerte celular que es característica del cáncer. Un ejemplo puede verse en los linfomas. La sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2 en los linfocitos por sí sola no causa cáncer. Pero la sobreexpresión simultánea de Bcl-2 y del protooncogén myc puede producir neoplasias malignas agresivas de linfocitos B, incluido el linfoma. En el linfoma folicular, se produce comúnmente una translocación cromosómica entre los cromosomas decimocuarto y decimooctavo (t(14;18), que coloca el gen Bcl-2 junto al locus de la cadena pesada de inmunoglobulina. Este gen de fusión se desregula, lo que lleva a la transcripción de niveles excesivamente altos de Bcl-2. Esto disminuye la propensión de estas células a experimentar apoptosis. La apoptosis también desempeña un papel muy activo en la regulación del sistema inmunitario. Cuando es funcional, puede causar falta de respuesta inmunitaria a los autoantígenos a través de la tolerancia central y periférica. En el caso de la apoptosis defectuosa, puede contribuir a los aspectos etiológicos de las enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad autoinmunitaria, diabetes tipo 1, puede ser causada por una apoptosis defectuosa, que conduce a una AICD aberrante de linfocitos T y una tolerancia periférica defectuosa. Debido a que las células dendríticas son las células presentadoras de antígenos más importantes del sistema inmunitario, su actividad debe estar estrechamente regulada por mecanismos como la apoptosis. Los investigadores han descubierto que los ratones que contienen células dendríticas que son Bim ^{-/-}, por lo que no pueden inducir una apoptosis eficaz, contraen enfermedades autoinmunitarias con mayor frecuencia que aquellos que tienen células dendríticas normales. Otros estudios han demostrado que la vida útil de las células dendríticas puede estar controlada en parte por un temporizador dependiente de la Bcl-2 antiapoptótica. La apoptosis desempeña un papel muy importante en la regulación de una diversidad de enfermedades que tienen enormes impactos sociales. Por ejemplo, la esquizofrenia es una enfermedad neurodegenerativa que puede ser resultado de una relación anómala de factores proapoptóticos y antiapoptóticos. Hay algunas pruebas de que esta apoptosis defectuosa puede ser resultado de la expresión anómala de Bcl-2 y el aumento de la expresión de caspasa-3. Una mayor investigación sobre la familia de proteínas Bcl-2 proporcionará un panorama más completo sobre cómo estas proteínas interactúan entre sí para promover e inhibir la apoptosis [cita requerida]. La comprensión de los mecanismos implicados puede ayudar a desarrollar nuevas terapias para tratar el cáncer, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades neurológicas. Los inhibidores de Bcl-2 incluyen: Genasense (G3139), un fármaco oligonucleótido no codificante que se dirige a Bcl-2. Una cadena de ADN o ARN no codificante no es codificante y es complementaria a la cadena codificante (que es la plantilla para producir ARN o

proteína, respectivamente). Un fármaco no codificante es una secuencia corta de ARN que se hibrida con el ARNm y lo inactiva, impidiendo que se forme la proteína. Se demostró que la proliferación de células de linfoma humano (con translocación t(14; 18)) podría inhibirse mediante ARN no codificante dirigido a la región del codón de inicio del ARNm de Bcl-2. Los estudios *in vitro* condujeron a la identificación de Genasense, que es complementario a los primeros 6 codones del ARNm de Bcl-2. Otro inhibidor de BCL-2 es ABT-737. El ABT-737 es un inhibidor novedoso de Bcl-2, Bcl-xL y Bcl-w, conocido como ABT-737. ABT-737 es uno de los muchos inhibidores de moléculas pequeñas (SMI) denominados miméticos de BH3 que se dirigen a Bcl-2 y a proteínas relacionadas con Bcl-2, tales como Bcl-xL y Bcl-w, pero no a A1 y Mcl-1, que pueden resultar valiosos en la terapia del linfoma y otros cánceres de la sangre. Otro inhibidor es el ABT-199. El ABT-199 es un fármaco denominado mimético de BH3 diseñado para bloquear la función de la proteína Bcl-2 en pacientes con leucemia linfocítica crónica. Otro inhibidor de Bcl-2 es el obatoclax (GX15-070) para el cáncer de pulmón microcítico. Al inhibir Bcl-2, obatoclax induce la apoptosis en las células neoplásicas, previniendo el crecimiento del tumor.

Otra familia de agentes antineoplásicos son los inhibidores de PARP. Los inhibidores de PARP son un grupo de inhibidores farmacológicos de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Se desarrollan para múltiples indicaciones; la más importante es el tratamiento del cáncer. Varias formas de cáncer dependen más de PARP que las células normales, lo que hace que PARP sea un objetivo atractivo para la terapia del cáncer. Además de su uso en la terapia del cáncer, los inhibidores de PARP se consideran un tratamiento potencial para enfermedades agudas potencialmente mortales, tales como el accidente cerebrovascular y el infarto de miocardio, así como para enfermedades neurodegenerativas a largo plazo. El ADN se daña miles de veces durante cada ciclo celular, y ese daño debe repararse. BRCA1, BRCA2 y PALB2 son proteínas que son importantes para la reparación de roturas de ADN bicatenario mediante la vía de reparación de recombinación homóloga sin errores, o HRR. Cuando el gen de cualquiera de las proteínas está mutado, el cambio puede conducir a errores en la reparación del ADN que eventualmente pueden causar cáncer de mama. Cuando se somete a un daño suficiente de una sola vez, el gen alterado puede causar la muerte de las células. PARP1 es una proteína que es importante para reparar roturas monocatenarias ("mellas" en el ADN). Si dichas mellas persisten sin repararse hasta que se replica el ADN (lo que debe preceder a la división celular), entonces la propia replicación puede causar la formación de roturas bicatenarias. Los fármacos que inhiben PARP1 causan la formación de múltiples roturas bicatenarias de esta manera, y en los tumores con mutaciones BRCA1, BRCA2 o PALB2 estas roturas bicatenarias no pueden repararse de manera eficiente, lo que lleva a la muerte de las células. Las células normales que no replican su ADN con tanta frecuencia como las células cancerosas, y que carecen de cualquier BRCA1 o BRCA2 mutado aún tienen una reparación homóloga en funcionamiento, lo que les permite sobrevivir a la inhibición de PARP. Algunas células neoplásicas que carecen del supresor tumoral PTEN pueden ser sensibles a los inhibidores de PARP debido a la regulación negativa de Rad51, un componente crítico de la recombinación homóloga, aunque otros datos sugieren que PTEN puede no regular Rad51. Por lo tanto, los inhibidores de PARP pueden ser eficaces contra muchos tumores defectuosos en PTEN (por ejemplo, algunos cánceres de próstata agresivos). Las células cancerosas con bajo nivel de oxígeno (por ejemplo, en tumores de crecimiento rápido) son sensibles a los inhibidores de PARP. Originalmente se pensaba que los inhibidores de PARP funcionaban principalmente bloqueando la actividad de la enzima PARP, impidiendo así la reparación del daño del ADN y, en última instancia, causando la muerte celular. Los inhibidores de PARP tienen un modo de acción adicional: localizan las proteínas PARP en los sitios del daño del ADN, lo que tiene relevancia para su actividad antitumoral. Los complejos proteína PARP-ADN atrapados son altamente tóxicos para las células porque bloquean la replicación del ADN. Cuando los investigadores ensayaron tres inhibidores de PARP para determinar su capacidad diferencial para atrapar proteínas PARP en el ADN dañado, descubrieron que la potencia de captura de los inhibidores variaba ampliamente. La familia de proteínas PARP en humanos incluye PARP1 y PARP2, que son proteínas de unión y reparación del ADN. Cuando se activan por daño en el ADN, estas proteínas reclutan otras proteínas que hacen el trabajo real de reparar el ADN. En condiciones normales, PARP1 y PARP2 se liberan del ADN una vez que el proceso de reparación está en marcha. Sin embargo, como muestra este estudio, cuando se unen a inhibidores de PARP, PARP1 y PARP2 quedan atrapadas en el ADN. Los investigadores demostraron que los complejos PARP-ADN atrapados son más tóxicos para las células que las roturas de ADN monocatenario no reparadas que se acumulan en ausencia de actividad de PARP, lo que indica que los inhibidores de PARP actúan como venenos de PARP. Estos hallazgos sugieren que puede haber dos clases de inhibidores de PARP, inhibidores catalíticos que actúan principalmente para inhibir la actividad de la enzima PARP y no atrapan las proteínas PARP en el ADN, e inhibidores duales que bloquean la actividad de la enzima PARP y actúan como veneno de PARP. La función principal de la radioterapia es producir roturas de la cadena de ADN, lo que causa graves daños en el ADN y conduce a la muerte celular. La radioterapia tiene el potencial de destruir el 100 % de las células diana, pero la dosis necesaria para hacerlo causaría efectos secundarios inaceptables en el tejido sano. Por lo tanto, la radioterapia solo se puede administrar hasta un determinado nivel de exposición a la radiación. La combinación de radioterapia con inhibidores de PARP ofrece una promesa, ya que los inhibidores conducirían a la formación de roturas bicatenarias a partir de las roturas monocatenarias generadas por la radioterapia en el tejido tumoral con mutaciones BRCA1/BRCA2. Por lo tanto, esta combinación podría conducir a una terapia más potente con la misma dosis de radiación o a una terapia igualmente potente con una dosis de radiación menor. Los ejemplos de inhibidores de PARP incluyen: Iniparib (BSI 201) para el cáncer de mama y el cáncer de pulmón escamocelular; Olaparib (AZD-2281) para el cáncer de mama, ovario y colorrectal; Rucaparib (AG014699, PF-01367338) para el cáncer de mama y ovario metastásico; Veliparib (ABT-888) para el melanoma metastásico y el cáncer de mama; CEP 9722 para el cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP); MK 4827 que inhibe tanto PARP1 como PARP2; BMN-673 para neoplasias malignas hematológicas avanzadas y para tumores sólidos avanzados o recurrentes; y 3-aminobenzamida.

Otra familia de dianas antineoplásicas es la vía PI3K/AKT/mTOR. Esta vía es una vía de señalización importante para muchas funciones celulares, tales como el control del crecimiento, el metabolismo y el inicio de la traducción. Dentro de esta vía hay muchas dianas valiosas para el tratamiento con fármacos antineoplásicos y, por este motivo, ha sido objeto de mucha investigación en los últimos años. Un inhibidor de la fosfoinosítido 3-cinasa (inhibidor de PI3K) es un fármaco médico potencial que funciona inhibiendo una enzima fosfoinosítido 3-cinasa que forma parte de esta vía y, por lo tanto, a través de la inhibición, a menudo da como resultado la supresión tumoral. Hay varias clases e isoformas diferentes de PI3K. Las PI3K de clase 1 tienen una subunidad catalítica conocida como p110, con cuatro tipos (isoformas): p110 alfa, p110 beta, p110 gamma y p110 delta. Los inhibidores que se están estudiando inhiben una o más isoformas de las PI3K de clase I. Se están investigando activamente para el tratamiento de diversos cánceres. Los ejemplos incluyen: Wortmanina, un inhibidor irreversible de PI3K; demetoxiviridina, un derivado de la wortmanina; y LY294002, un inhibidor reversible de PI3K. Otros inhibidores de PI3K incluyen: Perifosina, para el cáncer colorrectal y el mieloma múltiple; CAL101, un inhibidor oral de PI3K delta para ciertos tipos de leucemia en estadio avanzado; PX-866; IPI-145, un inhibidor novedoso de PI3K delta y gamma, especialmente para neoplasias hematológicas; BAY 80-6946, que inhibe predominantemente las isoformas PI3K α , δ ; BEZ235, un inhibidor dual de PI3K/mTOR; RP6503, un inhibidor dual de PI3K delta/gamma para el tratamiento del asma y la EPOC; TGR 1202, inhibidor oral de PI3K delta (también conocido como RP5264); SF1126, el primer PI3KI para la leucemia linfocítica crónica (LLC) de linfocitos B; INK1117, un inhibidor de PI3K-alfa; GDC-0941 C150 de 3 nM; BKM120; XL147 (también conocido como SAR245408); XL765 (también conocido como SAR245409); Palomid 529; GSK1059615, donde los ensayos clínicos se interrumpieron debido a la falta de exposición suficiente después de dosis únicas y repetidas; ZSTK474, un potente inhibidor contra p110 α ; PWT33597, un inhibidor dual de PI3K-alfa/mTOR, para tumores sólidos avanzados; IC87114 un inhibidor selectivo de p110 δ . Tiene una C150 de 100 nM para la inhibición de p110- δ ; TG100-115, inhibe las cuatro isoformas pero tiene una potencia 5-10 veces mayor contra p110- γ y p110- δ ; CAL263; RP6530, un inhibidor dual de PI3K delta/gamma para linfomas de linfocitos T; PI-103, un inhibidor dual de PI3K-mTOR; GNE-477, un inhibidor de PI3K-alfa y mTOR con valores de C150 de 4 nM y 21 nM; CUDC-907, también un inhibidor de HDAC; y AEZS-136, que también inhibe Erk1/2.

Otro agente antineoplásico es apatinib. También conocido como YN968D1, apatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe selectivamente el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2, también conocido como KDR). Es un agente de molécula pequeña, biodisponible por vía oral, que se cree que inhibe la angiogénesis en las células neoplásicas; específicamente, el apatinib inhibe la migración y proliferación de células endoteliales mediada por VEGF, bloqueando así la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido tumoral. Este agente también inhibe levemente las tirosina cinasas c-Kit y c-SRC. El apatinib es un fármaco en investigación contra el cáncer que actualmente se encuentra en ensayos clínicos como posible tratamiento dirigido para el carcinoma gástrico metastásico, el cáncer de mama metastásico y el carcinoma hepatocelular avanzado. A los pacientes con cáncer se les administraron dosis variadas de apatinib diariamente durante 28 días. El apatinib fue bien tolerado en dosis inferiores a 750 mg/día, se informaron 3 de 3 toxicidades limitantes de la dosis a 1000 mg/día y se determinó que la dosis máxima tolerada es de 850 mg/día. El investigador también informó que de 65 pacientes con cáncer tratados en la Fase I/II, el 1,54 % tuvo una respuesta completa, el 12,31 % tuvo una respuesta parcial, el 66,15 % tuvo una enfermedad estable y el 20 % tuvo una enfermedad progresiva. Un informe publicado por separado sobre la seguridad y la farmacocinética de apatinib en estudios clínicos humanos concluye que tiene una actividad antitumoral alentadora en una amplia gama de tipos de cáncer. Algunas células cancerosas tienen la capacidad de desarrollar resistencia a los efectos citotóxicos de determinados medicamentos contra el cáncer (lo que se denomina resistencia a múltiples fármacos). Un estudio concluyó que apatinib puede ser útil para evitar la resistencia a múltiples fármacos de las células neoplásicas a determinados fármacos antineoplásicos convencionales. El estudio mostró que apatinib revierte la resistencia a múltiples fármacos mediada por ABCB1 y ABCG2 al inhibir esas funciones y aumentar las concentraciones intracelulares de los fármacos antineoplásicos. Este estudio sugiere que apatinib será potencialmente eficaz en terapias combinadas con fármacos antineoplásicos convencionales, especialmente en casos en los que existe resistencia a la quimioterapia.

Otra familia de dianas antineoplásicas es BRAF. BRAF es un gen humano que codifica B-Raf. El gen también se conoce como protooncogén B-Raf y homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-Raf, mientras que la proteína se conoce más formalmente como proteína cinasa de serina/treonina B-Raf. La proteína B-Raf está implicada en el envío de señales dentro de las células, que participan en la dirección del crecimiento celular. En 2002, se demostró que era defectuosa (estaba mutada) en cánceres humanos. Ciertas otras mutaciones hereditarias de BRAF causan defectos de nacimiento. Se han desarrollado fármacos que tratan cánceres impulsados por BRAF. Vemurafenib y dabrafenib están aprobados para el melanoma en estadio avanzado. B-Raf es un miembro de la familia de cinasas Raf de proteínas cinasas de transducción de señales de crecimiento. Esta proteína desempeña un papel en la regulación de la vía de señalización de la cinasa MAP/ERK, que afecta la división, diferenciación y secreción celular. B-Raf es una proteína cinasa específica de serina/treonina, de 766 aminoácidos, con transducción de señales regulada. En términos generales, se compone de tres dominios conservados característicos de la familia de las cinasas Raf: región conservada 1 (CR1), un dominio autorregulador de unión a Ras-GTP, región conservada 2 (CR2), una región bisagra rica en serina, y región conservada 3 (CR3), un dominio de proteína cinasa catalítica que fosforila una secuencia de consenso en sustratos proteicos. En su conformación activa, B-Raf forma dímeros a través de enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas de sus dominios cinasa. B-Raf es una proteína cinasa específica de serina/treonina. Como tal, cataliza la fosforilación de residuos de serina y treonina en una secuencia de consenso en

proteínas diana por ATP, produciendo ADP y una proteína fosforilada como productos. Dado que es una cinasa de transducción de señales muy regulada, B-Raf primero debe unirse a Ras-GTP antes de volverse activa como enzima. Una vez que B-Raf se activa, un núcleo catalítico de proteína cinasa conservado fosforila sustratos proteicos al promover el ataque nucleofílico del átomo de oxígeno hidroxilo de serina o treonina del sustrato activado en el grupo γ -fosfato de ATP a través de sustitución nucleofílica bimolecular. Para catalizar eficazmente la fosforilación de proteínas a través de la sustitución bimolecular de residuos de serina y treonina con ADP como grupo saliente, B-Raf primero debe unirse a ATP y a continuación estabilizar el estado de transición a medida que se transfiere el γ -fosfato de ATP. Dado que los mutantes B-Raf constitutivamente activos suelen causar cáncer (véase Importancia clínica) al enviar señales excesivas a las células para que crezcan, se han desarrollado inhibidores de B-Raf tanto para las conformaciones activas como inactivas del dominio de la cinasa como candidatos terapéuticos contra el cáncer. BAY43-9006 (Sorafenib, Nexavar) es un inhibidor de B-Raf y C-Raf mutante V600E aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer primario de hígado y riñón. Bay43-9006 desactiva el dominio de la cinasa B-Raf bloqueando la enzima en su forma inactiva. El inhibidor logra esto bloqueando el bolsillo de unión de ATP a través de una alta afinidad por el dominio de la cinasa. A continuación se une al bucle de activación clave y a los residuos del motivo DFG para detener el movimiento del bucle de activación y del motivo DFG a la conformación activa. Finalmente, un resto de trifluorometil fenilo bloquea estéricamente el motivo DFG y el sitio de conformación activa del bucle de activación, lo que hace imposible que el dominio de cinasa cambie de conformación para volverse activo. El anillo de piridilo distal de BAY43-9006 se ancla en el bolsillo de unión de nucleótidos hidrófobo del lóbulo N de la cinasa, interactuando con W531, F583 y F595. Las interacciones hidrófobas con el bucle catalítico F583 y el motivo DFG F595 estabilizan la conformación inactiva de estas estructuras, lo que disminuye la probabilidad de activación de la enzima. Una mayor interacción hidrófoba de K483, L514 y T529 con el anillo de fenilo central aumenta la afinidad del dominio de la cinasa por el inhibidor. La interacción hidrófoba de F595 con el anillo central también disminuye aún más la favorabilidad energética de un cambio de conformación DFG. Finalmente, las interacciones polares de BAY43-9006 con el dominio de la cinasa continúan esta tendencia de aumentar la afinidad de la enzima por el inhibidor y estabilizar los residuos DFG en la conformación inactiva. E501 y C532 unen por enlace de hidrógeno los grupos urea y piridilo del inhibidor, respectivamente, mientras que el carbonilo de la urea acepta un enlace de hidrógeno del nitrógeno amida de la cadena principal de D594 para fijar el motivo DFG en su lugar. El resto de trifluorometil fenilo consolida la favorabilidad termodinámica de la conformación inactiva cuando el dominio de la cinasa está unido a BAY43-9006 al bloquear estéricamente el bolsillo hidrófobo entre las hélices α C y α E que el motivo DFG y el bucle de activación habitarían al cambiar a sus ubicaciones en la conformación activa de la proteína. PLX4032 (Vemurafenib) es un inhibidor de B-Raf mutante V600 aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma en estadio avanzado. A diferencia de BAY43-9006, que inhibe la forma inactiva del dominio cinasa, Vemurafenib inhibe la forma activa "DFG-in" de la cinasa, anclándose firmemente en el sitio de unión de ATP. Al inhibir solo la forma activa de la cinasa, Vemurafenib inhibe selectivamente la proliferación de células con B-Raf no regulado, normalmente las que causan cáncer. Dado que Vemurafenib solo se diferencia de su precursor, PLX4720, en un anillo de fenilo añadido por razones farmacocinéticas, el modo de acción de PLX4720 es equivalente al de Vemurafenib. PLX4720 tiene buena afinidad por el sitio de unión del ATP en parte porque su región de anclaje, un bicíclico 7-azaindol, solo se diferencia de la adenina natural que ocupa el sitio en dos lugares donde los átomos de nitrógeno han sido reemplazados por carbono. Esto permite que se conserven fuertes interacciones intermoleculares como la unión de hidrógeno N7 a C532 y la unión de hidrógeno N1 a Q530. El excelente ajuste dentro del bolsillo hidrófobo de unión de ATP (C532, W531, T529, L514, A481) también aumenta la afinidad de unión. La unión de hidrógeno del enlazador de cetona al agua y el ajuste del difluorofenilo en un segundo bolsillo hidrófobo (A481, V482, K483, V471, I527, T529, L514 y F583) contribuyen a la afinidad de unión excepcionalmente alta en general. La unión selectiva a Raf activo se logra mediante el grupo propilo terminal que se une a un bolsillo selectivo de Raf creado por un desplazamiento de la hélice α C. La selectividad para la conformación activa de la cinasa se aumenta aún más mediante un grupo sulfonamida desprotonado sensible al pH que se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno con el péptido de la cadena principal NH de D594 en el estado activo. En el estado inactivo, el grupo sulfonamida del inhibidor interactúa con el carbonilo de la cadena principal de ese residuo, creando repulsión. Por lo tanto, Vemurafenib se une preferentemente al estado activo del dominio de la cinasa de B-Raf. Las mutaciones en el gen BRAF pueden causar enfermedades de dos maneras. En primer lugar, las mutaciones pueden heredarse y causar defectos de nacimiento. En segundo lugar, las mutaciones pueden aparecer más tarde en la vida y causar cáncer, como un oncogén. Las mutaciones hereditarias en este gen causan el síndrome cardiofaciocutáneo, una enfermedad caracterizada por defectos cardíacos, retraso mental y un aspecto facial distintivo. Se han encontrado mutaciones adquiridas en este gen en cánceres, incluyendo linfoma no Hodgkin, cáncer colorrectal, melanoma maligno, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma pulmonar de células no pequeñas y adenocarcinoma de pulmón. La mutación V600E del gen BRAF se ha asociado con leucemia de células pilosas en numerosos estudios y se ha sugerido para su uso en la detección del síndrome de Lynch para reducir el número de pacientes que se someten a secuenciación innecesaria de MLH1. Como se ha mencionado anteriormente, algunas empresas farmacéuticas están desarrollando inhibidores específicos de la proteína B-raf mutada para su uso antineoplásico, porque B-Raf es una diana bien conocida y de alto rendimiento. Vemurafenib (RG7204 o PLX4032), autorizado como Zelboraf para el tratamiento del melanoma metastásico, es el ejemplo de vanguardia actual de por qué los inhibidores activos de B-Raf se están buscando como candidatos a fármacos. Vemurafenib es bioquímicamente interesante como mecanismo para atacar el cáncer debido a su alta eficacia y selectividad. B-Raf no sólo aumentó las posibilidades de supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico, sino que también elevó la tasa de respuesta al tratamiento del 7-12 % al 53 % en el mismo período de tiempo en comparación con el mejor tratamiento quimioterápico anterior: dacarbazina. A pesar de la alta eficacia del fármaco, el 20 % de los tumores aún desarrollan resistencia al tratamiento. En ratones, el 20 % de los tumores se vuelven resistentes después de 56 días. Si bien los mecanismos de esta resistencia aún

son controvertidos, algunas hipótesis incluyen la sobreexpresión de B-Raf para compensar las altas concentraciones de Vemurafenib y la regulación cadena arriba de la señalización de crecimiento. Los inhibidores de B-raf más generales incluyen GDC-0879, PLX-4720, tosilato de sorafenib, dabrafenib y LGX818.

5 Otra familia de agentes antineoplásicos son los inhibidores de MEK. Se trata de una sustancia química o fármaco que inhibe las enzimas de la proteína cinasa activada por mitógeno MEK1 y/o MEK2. Se pueden usar para afectar a la vía MAPK/ERK, que suele estar hiperactiva en algunos tipos de cáncer. Por lo tanto, los inhibidores de MEK tienen potencial para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, especialmente el melanoma con mutación BRAF y el cáncer colorrectal con mutación KRAS/BRAF. Los ejemplos de inhibidores de MEK incluyen: Trametinib (GSK1120212), para el tratamiento del melanoma con mutación BRAF y posible combinación con el inhibidor de BRAF dabrafenib para tratar el melanoma con mutación BRAF; Selumetinib, para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM); MEK162, que se ha sometido a un ensayo de fase 1 para el cáncer de las vías biliares y el melanoma; PD-325901, para el cáncer de mama, el cáncer de colon y el melanoma; XL518; CI-1040 y PD035901.

15 Otra familia de agentes antineoplásicos es el inhibidor de CDK (cinasa dependiente de ciclina). Los inhibidores de CDK son sustancias químicas que inhiben la función de las CDK. Se usan para tratar cánceres al prevenir la proliferación excesiva de células neoplásicas. En muchos cánceres humanos, las CDK son hiperactivas o las proteínas inhibidoras de CDK no son funcionales. Por lo tanto, es racional apuntar a la función de las CDK para prevenir la proliferación no regulada de células neoplásicas. Sin embargo, la validez de las CDK como objetivo del cáncer debe evaluarse cuidadosamente porque los estudios genéticos han revelado que la inactivación de un tipo específico de CDK a menudo no afecta a la proliferación de células o tiene un efecto solo en tipos de tejido específicos. Por ejemplo, la mayoría de las células adultas en ratones proliferan normalmente incluso sin CDK4 y CDK2. Además, las CDK específicas solo están activas en determinados períodos del ciclo celular. Por lo tanto, la farmacocinética y el programa de dosificación del compuesto candidato deben evaluarse cuidadosamente para mantener la concentración activa del fármaco durante todo el ciclo celular. Los tipos de inhibidores de CDK incluyen: Inhibidores de CDK amplios que se dirigen a un amplio espectro de CDK; inhibidores de CDK específicos que se dirigen a un tipo específico de CDK; e inhibidores de múltiples dianas que se dirigen a CDK, así como a cinasas adicionales como VEGFR o PDGFR. Los ejemplos específicos incluyen: P1446A-05 que se dirige a CDK4 y PD-0332991 que se dirige a CDK4 y CDK6 para leucemia, melanoma y tumores sólidos.

30 Otro agente antineoplásico es salinomicina. La salinomicina es un fármaco terapéutico ionóforo antibacteriano y coccidiostático. Se ha demostrado que la salinomicina destruye las células madre del cáncer de mama en ratones al menos 100 veces más eficazmente que el fármaco antineoplásico paclitaxel. El estudio cribó 16.000 compuestos químicos diferentes y encontró que solo un pequeño subconjunto, que incluía salinomicina y etopósido, se dirigía a las células madre del cáncer responsables de la metástasis y la recidiva. El mecanismo de acción por el cual la salinomicina destruye específicamente a las células madre neoplásicas sigue siendo desconocido, pero se cree que se debe a su acción como ionóforo de potasio debido a la detección de nigericina en el mismo compuesto. Estudios realizados en 2011 mostraron que la salinomicina podría inducir la apoptosis de las células neoplásicas humanas. Los resultados prometedores de algunos estudios piloto clínicos revelan que la salinomicina es capaz de eliminar eficazmente las células madre neoplásicas e inducir la regresión clínica parcial de cánceres muy pretratados y resistentes a la terapia. La capacidad de la salinomicina para destruir tanto las células madre neoplásicas como las resistentes a la terapia puede definir al compuesto como un fármaco antineoplásico novedoso y eficaz. También se ha demostrado que la salinomicina y sus derivados exhiben una potente actividad antiproliferativa contra las estirpes celulares cancerosas resistentes a los fármacos. La salinomicina es el compuesto clave en los esfuerzos de la compañía farmacéutica Verastem por producir un fármaco anticanceroso para las células madre neoplásicas.

Los fármacos para el cáncer de pulmón no microcítico pueden incluir: Abitrexato (metotrexato), Abraxane (formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel), dimaleato de afatinib, Alimta (pemetrexed disódico), Avastin (bevacizumab), carboplatino, cisplatino, crizotinib, clorhidrato de erlotinib, Folex (metotrexato), Folex PFS (metotrexato), Gefitinib Gilotrif (dimaleato de afatinib), clorhidrato de gemcitabina, Gemzar (clorhidrato de gemcitabina), Iressa (gefitinib), metotrexato, metotrexato LPF (metotrexato), mexato (metotrexato), mexato-AQ (metotrexato), paclitaxel, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel, Paraplat (carboplatino), paraplatino (carboplatino), Pemetrexed disódico, Platinol (cisplatino), Platinol-AQ (cisplatino), Tarceva (clorhidrato de erlotinib), Taxol (paclitaxel) y Xalkori (crizotinib).

55 Las combinaciones aprobadas para el cáncer de pulmón no microcítico pueden incluir: Carboplatino-taxol y gemcitabina-cisplatino.

Los fármacos aprobados para el cáncer de pulmón microcítico pueden incluir: Abitrexato (metotrexato), Etopofós (fosfato de etopósido), Etopósido, Fosfato de etopósido, Folex (metotrexato), Folex PFS (metotrexato), Hycamtin (clorhidrato de topotecán), Metotrexato, Metotrexato LPF (metotrexato), Mexato (metotrexato), Mexato-AQ (metotrexato), Toposar (etopósido), Clorhidrato de topotecán y VePesid (etopósido).

65 Los agentes que pueden servir como agentes terapéuticos antineoplásicos inhalados y/o antifibróticos inhalados pueden incluir: Gefitinib (Iressa, también conocido como ZD1839); Erlotinib (también conocido como Tarceva); Bortezomib (originalmente con nombre en código PS-341 y MG-341; comercializado como Velcade y Bortecad);

inhibidores de la cinasa Janus (también conocidos como inhibidores de JAK), incluyendo: Tofacitinib (tasocitinib; CP-690550), Ruxolitinib, Baricitinib (LY3009104, INCB28050), CYT387, Lestaurtinib, Pacritinib (SB1518) y TG101348; inhibidores de ALK, incluyendo Crizotinib (nombre comercial Xalkori), AP26113, LDK378 y NPM-ALK; inhibidores de Bcl-2, incluyendo Genasense (G3139) ABT-73, ABT-737, ABT-199 y Obatoclax (GX15-070); inhibidores de PARP, incluyendo Iniparib (BSI 201), Olaparib (AZD-2281), Rucaparib (AG014699, PF-01367338), Veliparib (ABT-888), CEP 9722, MK 4827, BMN-673 y 3-aminobenzamid; inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR, incluyendo Wortmannin, demetoxiviridina, LY294002, Perifosine, CAL101, PX-866, IPI-145, BAY 80-6946, BEZ235, RP6503, TGR 1202, SF1126, INK1117, GDC-0941, BKM120, XL147 (también conocido como SAR245408), XL765 (también conocido como SAR245409), Palomid 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, RP6530, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136. Los agentes que pueden servir como agentes terapéuticos antineoplásicos inhalados y/o antifibróticos inhalados pueden incluir: Apatinib (también conocido como YN968D1); inhibidores de BRAF, incluyendo Vemurafenib (PLX4032 o RG7204 o Zelboraf), Dabrafenib, BAY43-9006 (Sorafenib, Nexavar), GDC-0879, PLX-4720, tosilato de Sorafenib y LGX818; inhibidores de MEK, incluidos Trametinib (GSK1120212), Selumetinib, MEK162, PD-325901, XL518, CI-1040 y PD035901; inhibidores de CDK (cinasa dependiente de ciclina), incluidos P1446A-05 y PD-0332991; Salinomycin, Abiraterone (metotrexato), Abraxano (formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel), dimaleato de afatinib, Alimta (pemetrexed disódico), Avastin (Bevacizumab), Carboplatino, Cisplatino, Crizotinib, clorhidrato de erlotinib, Folex (metotrexato), Folex PFS (metotrexato), Gilotrif (dimaleato de afatinib), clorhidrato de gemcitabina, Gemzar (clorhidrato de gemcitabina), Iressa (Gefitinib), Metotrexato, Metotrexato LPF (metotrexato), Mexato (metotrexato), Mexato-AQ (metotrexato), Paclitaxel, formulación de nanopartículas estabilizadas con albúmina de paclitaxel, Paraplat (carboplatino), Paraplatino (carboplatino), Pemetrexed disódico, Platinol (cisplatino), Platinol-AQ (cisplatino), Tarceva (clorhidrato de erlotinib), Taxol (paclitaxel), Abiraterone (metotrexato), Etopofós (fosfato de etopósido), Etopósido, Folex (metotrexato), Folex PFS (metotrexato), Hycamtin (clorhidrato de topotecán), Metotrexato, Metotrexato LPF (metotrexato), Mexato (metotrexato), Mexato-AQ (metotrexato), Toposar (etopósido), Clorhidrato de topotecán y VePesid (etopósido). Además de las posibles combinaciones de todos los fármacos mencionados anteriormente, otras combinaciones para administración por vía inhalatoria pueden incluir: Carboplatino-taxol y gemcitabina-cisplatino.

La administración de aerosol directamente a una o más regiones deseadas del aparato respiratorio, que incluye el aparato respiratorio alto (por ejemplo, compartimentos nasal, sinusal y faríngeo), las vías respiratorias (por ejemplo, compartimentos laríngeo, traqueal y bronquial) y los pulmones o compartimentos pulmonares (por ejemplo, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, alvéolos), se puede efectuar (por ejemplo, "suministro pulmonar") en determinadas realizaciones preferidas a través de inhalación intranasal u oral para obtener una concentración alta y valorada de suministro activo o de liberación sostenida de fármaco, profármaco a un sitio de patología respiratoria. La administración en aerosol, por ejemplo, por inhalación intranasal u oral, también puede usarse para proporcionar un suministro activo o de liberación sostenida de fármaco, profármaco a través de la vasculatura pulmonar (por ejemplo, después del suministro pulmonar) para llegar a otros tejidos u órganos, por ejemplo, el corazón, el cerebro, el hígado, el sistema nervioso central y/o los riñones, con un menor riesgo de toxicidad extrarrespiratoria asociada con las vías no respiratorias de suministro de fármacos. Por consiguiente, debido a que la eficacia de una composición terapéutica particular de un compuesto derivado de fenilaminopirimidina (por ejemplo, imatinib) puede variar dependiendo de la formulación y los parámetros de suministro, determinadas realizaciones descritas en el presente documento reflejan reformulaciones de composiciones y métodos de suministro novedosos para compuestos farmacológicos activos reconocidos. Otras realizaciones contemplan patologías y/o infecciones tóxicas que también pueden beneficiarse de los descubrimientos descritos en el presente documento, por ejemplo, a través de la exposición directa de la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se proporciona en el presente documento a la piel, el recto, la vagina, la uretra, la vejiga urinaria, el ojo y/o el oído enfermos, incluida el suministro de aerosol a una herida por quemadura para prevenir la formación de cicatrices.

Además de los criterios clínicos y farmacológicos según los cuales se puede caracterizar cualquier composición destinada a la administración terapéutica (tal como las formulaciones de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descritas en el presente documento), los expertos en la materia conocerán una serie de factores fisicoquímicos exclusivos de una composición de fármaco determinada. Estos incluyen, pero sin limitación, solubilidad en agua, viscosidad, coeficiente de partición (LogP), estabilidad prevista en diversas formulaciones, osmolalidad, tensión superficial, pH, pKa, pKb, velocidad de disolución, permeabilidad del esputo, unión/inactivación del esputo, sabor, irritabilidad de garganta y tolerabilidad aguda.

Otros factores a tener en cuenta al seleccionar la forma particular del producto incluyen la química física de la formulación (por ejemplo, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo), la una o más indicaciones de enfermedad previstas para las que se usará la formulación, la aceptación clínica y el cumplimiento del paciente. Como ejemplos no limitativos, una formulación de compuesto deseado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para suministro en aerosol (por ejemplo, por inhalación oral y/o intranasal de una neblina tal como una suspensión nebulizada de partículas líquidas, una dispersión de una formulación de polvo seco o un aerosol generado por un propelente de dosis medida), puede proporcionarse en forma de un líquido simple, tal como un líquido acuoso (por ejemplo, un compuesto soluble

- de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con excipientes/sales solubles no encapsulantes), un líquido tal complejo como un líquido acuoso (por ejemplo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, encapsulado o en complejo con excipientes solubles tales como lípidos, liposomas, ciclodextrinas, microencapsulaciones y emulsiones), una suspensión compleja (por ejemplo, imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como una nanosuspensión estable de baja solubilidad sola, como complejos de cocrystal/coprecipitado y/o como mezclas con lípidos de baja solubilidad tales como nanopartículas de sólido-lípido), un polvo seco (por ejemplo, un compuesto de polvo seco de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de
- 5 tirosina cinasa, o sal del mismo, solo o en un complejo de cocrystal/coprecipitado/secado por pulverización o una mezcla con excipientes/sales de baja solubilidad o mezclas fácilmente solubles tales como lactosa), o una solución orgánica soluble o de suspensión orgánica, para envasado y administración usando un dispositivo de inhalación tal como un dispositivo de inhalación de dosis medida.
- 10
- 15 La selección de una formulación de compuesto particular de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se proporciona en el presente documento de acuerdo con determinadas realizaciones preferidas puede verse influenciada por el envase del producto deseado. Los factores a tener en cuenta para seleccionar el envase pueden incluir, por ejemplo, la estabilidad intrínseca del producto, si la formulación puede estar sujeta a liofilización, la selección del dispositivo (por
- 20 ejemplo, nebulizador de líquidos, inhalador de polvo seco, inhalador de dosis medida) y/o la forma del envase (por ejemplo, formulación líquida simple o líquida compleja, ya sea proporcionada en un vial como un líquido o como un liofilizado para disolverse antes o después de la inserción en el dispositivo; formulación de suspensión compleja, ya sea proporcionada en un vial como un líquido o como un liofilizado, y con o sin un componente de sal/excipiente soluble para disolverse antes o después de la inserción en el dispositivo, o envases separados de componentes
- 25 líquidos y sólidos; formulaciones de polvo seco en un vial, cápsula o blíster; y otras formulaciones envasadas como agentes sólidos fácilmente solubles o de baja solubilidad en recipientes separados solos o junto con agentes sólidos fácilmente solubles o de baja solubilidad.
- 30 Los agentes envasados pueden fabricarse de tal manera que proporcionen una composición de formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para suministro pulmonar que comprende una solución que se proporciona como una solución acuosa de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un pH de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 11,0, más preferentemente de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8, a una concentración de al menos
- 35 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml o a una concentración de al menos 0,1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, y que tiene una osmolaridad total de al menos 50 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg, más preferentemente 200 a aproximadamente 500 mOsmol/kg.
- 40 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere al suministro por aerosol y/o tópico de un compuesto derivado de fenilaminopirimidina (por ejemplo, imatinib). Imatinib tiene características de solubilidad favorables que permiten la dosificación de niveles clínicamente deseables por aerosol (por ejemplo, a través de nebulización de líquidos, dispersión de polvo seco o administración de dosis medida) o por vía tópica (por ejemplo, suspensión acuosa, preparación oleosa o similar o como goteo, pulverización, supositorio, ungüento o pomada o similares), y se puede usar en métodos para el tratamiento agudo o profiláctico de un sujeto que tiene fibrosis pulmonar, o de un sujeto en
- 45 riesgo de tener fibrosis pulmonar. Los criterios clínicos para determinar cuándo hay fibrosis pulmonar, o cuándo un sujeto está en riesgo de tener fibrosis pulmonar, son conocidos en la materia. El suministro pulmonar por inhalación permite una dosificación directa y valorada directamente en el sitio clínicamente deseado con una exposición sistémica reducida.
- 50 En una realización preferida, el método trata o sirve como profilaxis contra la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) administrando una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como un aerosol (por ejemplo, una suspensión de partículas líquidas en el aire u otro gas) a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial incluye aquellas afecciones de neumonías intersticiales idiopáticas según se
- 55 define en la American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias, AM. J. Respir. Crit. Care Med. 165, 277-304 (2002). Estas incluyen EPI de causa conocida o asociación con enfermedades del tejido conectivo, causas ocupacionales o efectos secundarios de fármacos, neumonías intersticiales idiopáticas (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria-EPI, neumonía organizada
- 60 criptogénica, neumonía intersticial aguda y neumonía intersticial linfocítica), enfermedad pulmonar granulomatosa (por ejemplo, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad e infección) y otras formas de EPI (por ejemplo, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, neumonía eosinofílica y proteinosis alveolar pulmonar).
- 65 El método terapéutico también puede incluir una etapa de diagnóstico, tal como identificar a un sujeto con o que se sospecha que tiene EPI. En algunas realizaciones, el método se subclasifica además en fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, la cantidad suministrada de la formulación de compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, (o sal de la misma) es suficiente para proporcionar alivio sintomático agudo, subagudo o crónico, desaceleración de la progresión de la fibrosis, detención de la progresión de la fibrosis, reversión del daño fibrótico y/o aumento posterior de la supervivencia y/o mejora de la calidad de vida.

El método terapéutico también puede incluir una etapa de diagnóstico, tal como identificar a un sujeto con o que se sospecha que tiene fibrosis en otros tejidos, a modo de ejemplo no limitativo, en el corazón, el hígado, los riñones o la piel. En algunas realizaciones, la cantidad suministrada de la formulación de compuesto nebulizado líquido, en aerosol de polvo seco o de dosis medida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, (o sal de la misma) es suficiente para proporcionar alivio sintomático agudo, subagudo o crónico, desaceleración de la progresión de la fibrosis, detención de la progresión de la fibrosis, reversión del daño fibrótico y/o aumento posterior de la supervivencia y/o mejora de la calidad de vida.

El método terapéutico también puede incluir una etapa de diagnóstico, tal como identificar a un sujeto con o que se sospecha que tiene esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la cantidad suministrada de la formulación de compuesto nebulizado líquido, en aerosol de polvo seco o de dosis medida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, (o sal de la misma) es suficiente para proporcionar alivio sintomático agudo, subagudo o crónico, desaceleración de la progresión de la desmielinización, detención de la progresión de la desmielinización, reversión del daño desmielinizado y/o aumento posterior de la supervivencia y/o mejora de la calidad de vida.

En otra realización, el compuesto nebulizado líquido, en aerosol de polvo seco o de dosis medida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, (o sal del mismo) puede administrarse conjuntamente, administrarse secuencialmente o prepararse en una combinación fija con agentes antimicrobianos para proporcionar también terapia para una infección bacteriana coexistente. A modo de ejemplo no limitativo, las bacterias pueden ser bacterias gramnegativas, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de *Bacteroides* 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* y *Bacteroides splanchnicus*. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, las bacterias son bacterias anaerobias gramnegativas, a modo de ejemplo no limitativo, estas incluyen *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de *Bacteroides* 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* y *Bacteroides splanchnicus*. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, las bacterias son bacterias grampositivas, a modo de ejemplo no limitativo, estas incluyen: *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus* (Grupo G); *Streptococcus* (Grupo C/F); *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus saccharolyticus*. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, las bacterias son bacterias anaerobias grampositivas, a modo de ejemplo no limitativo, estas incluyen *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, las bacterias son ácidorresistentes, a modo de ejemplo no limitativo, estas incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium leprae*. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, las bacterias son bacterias atípicas, a modo de ejemplo no limitativo, estas incluyen *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulización de líquidos, aerosol de polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces para producir y mantener concentraciones umbral del fármaco en el pulmón y/o el tejido diana cadena abajo, que pueden medirse como niveles del fármaco en el líquido de revestimiento epitelial (ELF), esputo, tejido pulmonar, líquido de lavado broncoalveolar (BAL) o por deconvolución de concentraciones sanguíneas a través de análisis farmacocinético. Una realización incluye el uso de administración en aerosol, que suministra exposición al fármaco a una concentración alta o valorada directamente al tejido afectado para

el tratamiento de la fibrosis pulmonar y la inflamación asociada con la EPI (incluida la fibrosis pulmonar idiopática) en animales y seres humanos. En una realización de este tipo, los niveles pico de ELF pulmonar alcanzados tras la administración de aerosol al pulmón estarán entre 0,1 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En otra realización, los niveles pico de tejido húmedo pulmonar alcanzados tras la administración de aerosol al pulmón estarán entre 0,004 µg/g de tejido pulmonar y aproximadamente 500 µg/g de tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) formulado para permitir la administración en forma de neblina, suspensión gas-líquido o nebulización de líquidos, aerosol de polvo seco y/o aerosol inhalado de dosis medida para suministrar concentraciones o cantidades eficaces para producir y mantener concentraciones umbral del fármaco en la sangre y/o el pulmón, que pueden medirse como niveles del fármaco en el líquido de revestimiento epitelial (ELF), esputo, tejido pulmonar, líquido de lavado broncoalveolar (BAL) o por deconvolución de concentraciones sanguíneas a través de análisis farmacocinético que se absorben en la vasculatura pulmonar produciendo niveles del fármaco suficientes para el tratamiento terapéutico, el mantenimiento o la profilaxis extrapulmonares. Una realización incluye el uso de administración por aerosol, que proporciona exposición al fármaco a alta concentración en la vasculatura pulmonar y los tejidos posteriores y la vasculatura asociada para el tratamiento, mantenimiento y/o profilaxis de, pero sin limitación, fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis hepática, toxicidad cardíaca o renal o esclerosis múltiple. En una realización de este tipo, los niveles plasmáticos pico específicos de tejido (por ejemplo, corazón, riñón e hígado) o los niveles de líquido cefalorraquídeo (por ejemplo, sistema nervioso central) alcanzados tras la administración por aerosol al pulmón tras la inhalación oral o al pulmón o la cavidad nasal tras la administración intranasal estarán entre 0,1 µg/ml y aproximadamente 50 µg/ml de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En otra realización, los niveles pico de tejido húmedo pulmonar alcanzados tras la administración de aerosol al pulmón estarán entre 0,004 µg/g de tejido pulmonar y aproximadamente 500 µg/g de tejido pulmonar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento agudo o profiláctico de un paciente mediante la administración tópica no oral o no nasal de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo (o una sal de la misma) para producir y mantener concentraciones umbral de fármaco en un sitio de quemadura. Una realización incluye el uso de administración de aerosol, que suministra una exposición al fármaco a alta concentración directamente al tejido afectado para el tratamiento o la prevención de cicatrices en la piel. Por ejemplo, de acuerdo con estas y otras realizaciones relacionadas, el término aerosol puede incluir una pulverización, una neblina u otra forma de líquido nucleado o polvo seco.

En otra realización, se proporciona un método para el tratamiento agudo o profiláctico de un paciente mediante la administración tópica no oral o no nasal de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para producir y mantener concentraciones umbral del fármaco en el ojo. Una realización incluye el uso de administración en aerosol o gotas de formulación para suministrar una exposición al fármaco a alta concentración directamente al tejido afectado para el tratamiento o la prevención de la cicatrización después de una cirugía de glaucoma (por ejemplo, fibrosis ampular). Por ejemplo, de acuerdo con estas y otras realizaciones relacionadas, el término aerosol puede incluir una pulverización, una neblina u otra forma de líquido nucleado o polvo seco. Una gota puede ser una formulación líquida o de suspensión simple.

En otra realización, una formación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) por inhalación, en donde el aerosol líquido inhalado (por ejemplo, tras la nebulización líquida o la administración de dosis medida) o el aerosol de polvo seco tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 1 micrómetro a 10 micrómetros de una mediana del diámetro aerodinámico de la masa y una desviación geométrica estándar del tamaño de partícula inferior o igual a aproximadamente 3 micrómetros. En otra realización, el tamaño de partícula es de 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros de mediana del diámetro aerodinámico de la masa y una desviación geométrica estándar del tamaño de partícula inferior o igual a aproximadamente 3 micrómetros. En una realización, la desviación geométrica estándar del tamaño de partícula es inferior o igual a aproximadamente 2 micrómetros.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib) permanece en la concentración terapéuticamente eficaz en el sitio de la patología pulmonar, sospecha de patología pulmonar y/o sitio de absorción pulmonar en la vasculatura pulmonar durante al menos aproximadamente 1 minuto, al menos aproximadamente un período de 5 minutos, al menos aproximadamente un período de 10 min, al menos aproximadamente un período de 20 min, al menos aproximadamente un período de 30 min, al menos aproximadamente un período de 1 hora, al menos un período de 2 horas, al menos aproximadamente un período de 4 horas, al menos un período de 8 horas, al menos un período de 12 horas, al menos un período de 24 horas, al menos un período de 48 horas, al menos un período de 72 horas o al menos una semana. La concentración eficaz de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal

del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es suficiente para producir un efecto terapéutico y el efecto puede ser localizado o de acción amplia hacia o desde el sitio de la patología pulmonar.

Como ejemplo no limitativo, en una realización preferida, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se proporciona en el presente documento (por ejemplo, imatinib o sal del mismo) después de la administración por inhalación permanece en la concentración terapéuticamente eficaz en el sitio de fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis hepática, toxicidad cardíaca o renal o desmielinización por esclerosis múltiple durante al menos aproximadamente 1 minute, al menos aproximadamente un período de 5 minutos, al menos aproximadamente un período de 10 min, al menos aproximadamente un período de 20 min, al menos aproximadamente un período de 30 min, al menos aproximadamente un período de 1 horas, al menos un período de 2 horas, al menos aproximadamente un período de 4 horas, al menos un período de 8 horas, al menos un período de 12 horas, al menos un período de 24 horas, al menos un período de 48 horas, al menos un período de 72 horas o al menos una semana. La concentración eficaz de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, es suficiente para producir un efecto terapéutico y el efecto puede ser localizado o de acción amplia hacia o desde el sitio de la patología extrapulmonar.

En algunas realizaciones, en los sitios de suministro tales como un sitio pulmonar, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como en el presente documento se proporciona administrada en una o más administraciones para lograr una dosis suministrada respirable diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo de al menos aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 y 200 miligramos. En algunas realizaciones, en los sitios de suministro tales como un sitio pulmonar, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como en el presente documento se proporciona administrada en una o más administraciones para lograr una dosis suministrada respirable diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo de al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 miligramos. En algunas realizaciones, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como en el presente documento se proporciona administrada en una o más administraciones para lograr una dosis suministrada respirable diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo de al menos aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 y 200 miligramos. En algunas realizaciones, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, as en el presente documento se proporciona administrada en una o más administraciones para lograr una dosis suministrada respirable diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo de al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 miligramos. La formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en la dosis suministrada respirable descrita en menos de 60 minutos, menos de 50 minutos, menos de 40 minutos, menos de 30 minutos, menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 7 minutos, menos de 5 minutos, en menos de 3 minutos, en menos de 2 minutos, en menos de 1 minuto, 10 inhalaciones, 8 inhalaciones, 6 inhalaciones, 4 inhalaciones, 3 inhalaciones, 2 inhalaciones o 1 inhalación. En algunas realizaciones, la formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en la dosis suministrada respirable descrita usando un patrón de respiración de 1 segundo de inhalación y 2 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 2 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 2 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 3 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 3 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 3 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 4 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 4 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 4 segundos de

exhalación, 1 segundo de inhalación y 5 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 5 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 5 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 6 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 6 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 6 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 7 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 7 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 7 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 8 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 8 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 8 segundos de exhalación.

En algunas realizaciones, en los sitios de suministro, tales como la cavidad nasal o los senos nasales, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en una o más administraciones para lograr una dosis depositada en la cavidad nasal o los senos nasales diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de al menos aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 y 200 miligramos. En algunas realizaciones, en los sitios de suministro, tales como la cavidad nasal o los senos nasales, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en una o más administraciones para lograr una dosis depositada en la cavidad nasal o los senos nasales diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 miligramos. En algunas realizaciones, en los sitios de suministro, tales como la cavidad nasal o los senos nasales, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en una o más administraciones para lograr una dosis depositada en la cavidad nasal o los senos nasales diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de al menos aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 y 200 miligramos. En algunas realizaciones, en los sitios de suministro, tales como la cavidad nasal o los senos nasales, la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en una o más administraciones para lograr una dosis depositada en la cavidad nasal o los senos nasales diaria de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg, incluyendo todos los valores integrales en la misma tales como 0,1, 0,2, 0,4, 0,8, 1, 2, 4, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 y 200 miligramos. La formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en la dosis depositada en la cavidad nasal o en los senos nasales descrita en menos de 20 minutos, menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 7 minutos, menos de 5 minutos, en menos de 3 minutos, en menos de 2 minutos, en menos de 1 minuto, 10 inhalaciones intranasales, 8 inhalaciones intranasales, 6 inhalaciones intranasales, 4 inhalaciones intranasales, 3 inhalaciones intranasales, 2 intranasal inhalaciones o 1 inhalación intranasal. En algunas realizaciones, la formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en la dosis suministrada respirable descrita usando un patrón de respiración de 1 segundo de inhalación y 2 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 2 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 2 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 2 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 3 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación.

- exhalación, 6 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 3 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 3 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 4 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 4 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 4 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 5 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 5 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 5 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 5 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 6 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 4 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 6 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 3 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 6 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 6 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 7 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 7 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 7 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 7 segundos de exhalación, 1 segundo de inhalación y 8 segundos de exhalación, 2 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 3 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 4 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 5 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 6 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 7 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, y 8 segundos de inhalación y 8 segundos de exhalación, 9 segundos de inhalación, 8 segundos de exhalación, 10 segundos de inhalación, 8 segundos de exhalación.
- 30 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano con EPI. En algunas realizaciones, el método se subclasifica además en fibrosis pulmonar idiopática. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 35 En realizaciones donde un ser humano está recibiendo ventilación mecánica, la administración de aerosol se realizaría utilizando un dispositivo en línea (a modo de ejemplo no limitativo, Nektar Aeroneb Pro) o un adaptador similar con un dispositivo para nebulización de líquidos. La administración de aerosol también podría realizarse usando un adaptador en línea para la generación y el suministro de polvo seco o aerosoles de dosis medidas.
- 40 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano que necesita terapia para la fibrosis cardíaca. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 45 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano que necesita terapia para la fibrosis renal. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 50 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano que necesita terapia para la fibrosis hepática. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 55 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano que necesita terapia para la toxicidad cardíaca o renal. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 60 En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto es un ser humano que necesita terapia para la enfermedad resultante de una infección vírica activa, previa o latente. En algunas realizaciones de los métodos descritos anteriormente, el sujeto humano puede estar recibiendo ventilación mecánica.
- 65 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida simple de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de

tirosina cinasa, o sal del mismo, con excipientes solubles en agua no encapsulantes como se ha descrito anteriormente con una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 400 mOsmol/kg a aproximadamente 5000 mOsmol/kg. En otras realizaciones, la osmolalidad es de aproximadamente 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 mOsmol/kg a aproximadamente 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2200, 2400, 2600, 2800, 3000, 3200, 3400, 3600, 3800, 4000, 4200, 4400, 4600, 4800, 5000, 5200, 5400, 5600, 5800 y 6000 mOsmol/kg. Con respecto a la osmolalidad, y también en otras partes de la presente solicitud, "aproximadamente", cuando se usa para referirse a un valor cuantitativo, significa que una cantidad especificada puede ser superior o inferior a la cantidad indicada en el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 por ciento del valor numérico indicado.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida simple de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración de iones permeables entre aproximadamente 30 mM y aproximadamente 300 mM y preferentemente entre aproximadamente 50 mM y 200 mM. En una realización de este tipo, uno o más iones permeables en la composición se seleccionan del grupo que consiste en cloruro y bromuro.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida compleja de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, encapsulada o en complejo con excipientes solubles en agua tales como lípidos, liposomas, ciclodextrinas, microencapsulaciones y emulsiones) como se describe en el presente documento con una osmolalidad en solución de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 400 mOsmol/kg a aproximadamente 5000 mOsmol/kg.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida compleja de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración de iones permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En una realización de este tipo, uno o más iones permeables en la composición se seleccionan del grupo que consiste en cloruro y bromuro.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida compleja de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración de iones permeables de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM. En una realización de este tipo, uno o más iones permeables en la composición se seleccionan del grupo que consiste en cloruro y bromuro.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida simple de la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una relación molar de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina con respecto a cargas positivas de catión multivalente de entre aproximadamente dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un razón de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 cargas positivas de catión multivalente. A modo de ejemplo no limitativo, dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio (dos cargas positivas de catión), tres compuestos de imatinib o derivados de fenilaminopirimidina con respecto a un ion de magnesio, cuatro compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio, y dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a dos iones de magnesio.

Un hallazgo inesperado fue que los cationes divalentes, por ejemplo, el magnesio, redujeron el tiempo de disolución del imatinib y aumentaron la solubilidad acuosa del imatinib de una manera dependiente de la relación molar. Esta mayor solubilidad de saturación permite suministrar cantidades suficientes previstas de imatinib nebulizado en líquido inhalado al pulmón. Por ejemplo, una molécula de imatinib con respecto a tres moléculas de magnesio presentó un tiempo de disolución más lento y una solubilidad de saturación reducida que una molécula de imatinib con respecto a una molécula de magnesio. Además, una molécula de imatinib con respecto a una molécula de magnesio presentó un tiempo de disolución más rápido y una mayor solubilidad acuosa que una relación molar equivalente de imatinib con respecto a sodio.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida compleja de la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene un imatinib o derivado de fenilaminopirimidina con respecto a un razón de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 cargas positivas de catión multivalente. A modo de ejemplo no limitativo, dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro

inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio (dos cargas positivas de catión), tres compuestos de imatinib o derivados de fenilaminopirimidina con respecto a un ion de magnesio, cuatro compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio, y dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a dos iones de magnesio.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una formulación líquida compleja de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como una nanosuspensión estable poco soluble en agua sola o en complejos de cocrystal/coprecipitado, o mezclas con lípidos de baja solubilidad, tales como nanosuspensiones de lípidos) como se ha descrito anteriormente con una osmolalidad en solución de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 500 mOsmol/kg. En una realización, la osmolalidad es de aproximadamente 400 mOsmol/kg a aproximadamente 5000 mOsmol/kg.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una suspensión compleja de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración de iones permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM. En una realización de este tipo, uno o más iones permeables en la composición se seleccionan del grupo que consiste en cloruro y bromuro.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una suspensión compleja de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una concentración de iones permeables de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 200 mM. En una realización de este tipo, uno o más iones permeables en la composición se seleccionan del grupo que consiste en cloruro y bromuro.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye una suspensión compleja de la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que tiene una relación molar de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a cargas positivas de catión multivalente de entre aproximadamente un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a razón de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4 cargas positivas de catión multivalente. A modo de ejemplo no limitativo, dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio (dos cargas positivas de catión), tres compuestos de imatinib o derivados de fenilaminopirimidina con respecto a un ion de magnesio, cuatro compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a un ion de magnesio, y dos compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo con respecto a dos iones de magnesio.

En otras realizaciones, se proporciona una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se proporciona en el presente documento, o una composición farmacéutica, como se proporciona en el presente documento, o una composición farmacéutica, que incluye un agente de enmascaramiento del sabor. Como ejemplos no limitativos, un agente de enmascaramiento del sabor puede incluir un azúcar, sacarina (por ejemplo, sacarina sódica), edulcorante u otro compuesto o agente que afecte de forma beneficiosa al sabor, el regusto, la salinidad desagradable percibida, la acidez o el amargor, o que reduzca la tendencia de una formulación oral o inhalada a irritar al receptor (por ejemplo, al provocar tos o dolor de garganta u otro efecto secundario no deseado, tal como que puede reducir la dosis suministrada o influir negativamente en el cumplimiento del paciente con una pauta terapéutica prescrita). Determinados agentes de enmascaramiento del sabor pueden formar complejos con imatinib, o sal del mismo, el derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

En determinadas realizaciones que se refieren a las formulaciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgadas en el presente documento, la formulación comprende un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo y un agente de enmascaramiento del sabor y puede optimizarse con respecto a una osmolalidad deseada y/o una concentración optimizada de iones permeables. En determinadas realizaciones de este tipo, el agente de enmascaramiento del sabor comprende sacarina (por ejemplo, sacarina sódica), que, de acuerdo con la teoría no limitativa, ofrece determinadas ventajas asociadas con la capacidad de este agente de enmascaramiento del sabor para proporcionar efectos de sabor deseables incluso cuando está presente en concentraciones extremadamente bajas, tal como puede tener poco o ningún efecto sobre la osmolalidad detectable de una solución, permitiendo así que las formulaciones descritas en el presente documento proporcionen soluciones acuosas, formulaciones orgánicas o de polvo seco de una manera

bien tolerada. En determinadas realizaciones de este tipo, el agente de enmascaramiento del sabor comprende un agente quelante (por ejemplo, EDTA o un catión divalente tal como magnesio), que de acuerdo con una teoría no limitativa, proporciona determinadas ventajas asociadas con la capacidad de este agente de enmascaramiento del sabor para proporcionar efectos de sabor deseables al enmascarar restos químicos estimulantes del sabor en el imatinib o derivado de fenilaminopirimidina. Con los cationes divalentes, la inclusión como agente de enmascaramiento del sabor también puede sustituirse como agente de ajuste de la osmolalidad y, en espera de que la forma de la sal, también puede proporcionar el ion permeable (por ejemplo, cloruro de magnesio), permitiendo así que las formulaciones descritas en el presente documento se suministren en soluciones acuosas, formulaciones orgánicas o de polvo seco de manera bien tolerada. Los ejemplos no limitativos de estas y otras realizaciones relacionadas incluyen una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para suministro pulmonar como se describe en el presente documento que comprende una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 y una osmolalidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mOsmol/kg (por ejemplo, ajustada con cloruro de sodio), comprendiendo la solución un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y sacarina sódica, donde la solución acuosa contiene de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 2,0 mM de sacarina. Un ejemplo no limitativo relacionado comprende además citrato (por ejemplo, ácido cítrico) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM de citrato. Un ejemplo no limitativo relacionado comprende además o reemplaza el citrato por fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 0,0 mM a aproximadamente 100 mM de fosfato. Otro ejemplo no limitativo relacionado comprende además o reemplaza el citrato por fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 100 mM de fosfato. A modo de otros ejemplos no limitativos, estas realizaciones y relacionadas incluyen una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para suministro pulmonar como se describe en el presente documento que comprende una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 y una osmolalidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 5000 mOsmol/kg (por ejemplo, ajustada con cloruro de magnesio), comprendiendo la solución un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde un catión divalente (por ejemplo, berilio, magnesio o calcio) sirve tanto para ajustar la osmolalidad como de agente de enmascaramiento del sabor. Cuando se incluye como agente de enmascaramiento del sabor, se añade de forma estequiométrica un catión divalente (por ejemplo, magnesio) con imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo, 1 mol de ion divalente con respecto a 2 moles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, 1,5 moles de ion divalente con respecto a 2 moles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, 2 moles de ion divalente con respecto a 2 moles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, 3 moles de ion divalente con respecto a 2 moles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o 4 moles de ion divalente con respecto a 2 moles de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Cuando se necesite un aumento adicional de la osmolalidad, se puede usar cloruro de sodio o sal divalente adicional. Un ejemplo no limitativo relacionado comprende además citrato (por ejemplo, ácido cítrico) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 100 mM de citrato. En un ejemplo no limitativo relacionado, el citrato se reemplaza por fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 0,0 mM a aproximadamente 100 mM de fosfato. En otro ejemplo no limitativo relacionado, el citrato se reemplaza por fosfato (por ejemplo, fosfato de sodio) en una solución acuosa que contiene de aproximadamente 0,0 mM a aproximadamente 100 mM de fosfato.

En otra realización, mientras que la inclusión de la relación molar correcta de magnesio con respecto a imatinib reduce el tiempo de disolución y aumenta la solubilidad de saturación a un nivel requerido para un suministro suficiente de nebulización de líquidos al pulmón, un hallazgo inesperado fue que esta formulación requiere adicionalmente un agente de enmascaramiento del sabor para una tolerabilidad aguda tras la inhalación de una solución nebulizada. Para este fin, entre 0,1 y 1,0 micromolar de sacarina permiten el uso de esta formulación que permite la solubilidad.

En otra realización, una composición farmacéutica puede protegerse de la luz para evitar la fotodegradación. A modo de ejemplo no limitativo, esto puede producirse con viales protegidos de la luz, ampollas, blísteres, cápsulas u otros envases primarios coloreados o protegidos de la luz. A modo de ejemplo no limitativo, esto puede producirse mediante el uso de un envase secundario, tal como una bolsa de aluminio u otro material protegido de la luz, una caja u otro envase secundario.

En otra realización, una composición farmacéutica se puede proteger del oxígeno para protegerla de la oxidación. A modo de ejemplo no limitativo, en la solución esto puede ocurrir eliminando oxígeno de la solución antes o durante la preparación (por ejemplo, por burbujeo) y/o controlando el gas del espacio superior del envase primario (por ejemplo, usando gas inerte tal como argón o nitrógeno en el espacio superior). De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, también puede ser necesario controlar el gas del envase secundario incluido (por ejemplo, con gas inerte). Para las formulaciones en polvo, esto se puede controlar mediante el uso de gas de inserción en el envase primario y/o secundario. Los productos inhalados de dosis medidas pueden beneficiarse por los mismos medios que se han

descrito anteriormente para los productos en solución.

En otra realización, el imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, presente en una composición farmacéutica puede protegerse de la hidrólisis mediante la inclusión de un ion metálico catiónico. A modo de ejemplo no limitativo, la hidrólisis ácida de los enlaces amida disminuye con una mayor concentración de sal. Específicamente, el número de hidratación es importante para esta disminución de la tasa, ya que la hidratación del electrolito disminuye la disponibilidad de agua libre para la reacción. Por lo tanto, la velocidad disminuye con el aumento de la sal y el aumento del número de hidratación. El orden de aumento del número de hidratación: potasio < sodio < litio < magnesio. La disminución de la velocidad también es casi paralela a la fuerza iónica. A modo de ejemplo no limitativo, la adición de magnesio estabilizará la estructura de imatinib. Se sabe que imatinib forma quelatos de Fe (III) en una relación de 3 moléculas de imatinib con respecto a 1 de Fe (III). De esto se deduce que imatinib forma quelatos de magnesio en una relación de 2 moléculas de imatinib con respecto a 1 de magnesio +2. Por lo tanto, para este fin, la adición de magnesio u otro ion metálico catiónico puede ser estequiométrica con respecto a la cantidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo no limitativo, 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,1 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,25 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,5 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,75 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 1 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 1,5 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 2 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 3 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 4 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 5 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 6 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 7 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 8 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 9 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 10 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 12 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 14 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 16 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 18 moléculas de magnesio o 2 moléculas de imatinib con respecto a 20 moléculas de magnesio. El potasio, sodio, el litio o el hierro pueden sustituir al magnesio en estas proporciones y composición farmacéutica. En la composición farmacéutica anterior se incluye el mantenimiento de los tampones descritos en el presente documento, a un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, e incluyen MgCl₂ o una sal catiónica del mismo a un nivel que proporciona una osmolalidad de 300 mOsmol/kg y 600 mOsmol/kg. Mientras que 300 mOsmol/kg se analizan en la bibliografía como importantes para la tolerabilidad aguda tras la inhalación de este en una solución nebulizada, en estudios no publicados, se ha demostrado que 600 mOsmol/kg se tolera bien con otras soluciones farmacológicas. Sin embargo, se contempla una osmolalidad de la solución final de hasta 6000 mOsmol/kg. De manera inesperada, las formulaciones descritas en el presente documento demuestran una buena tolerabilidad a osmolalidades elevadas.

En otra realización, una composición farmacéutica de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, líquido puede contener un agente de mejorado de la solubilidad o codisolvente. A modo de ejemplo no limitativo, estos pueden incluir etanol, cloruro de cetilpiridinio, glicerina, lecitina, propilenglicol, polisorbato (incluyendo polisorbato 20, 40, 60, 80 y 85), triolato de sorbitán y similares. A modo de ejemplo adicional, puede usarse cloruro de cetilpiridinio de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, puede usarse etanol de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 % de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, puede usarse glicerina de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 25 % de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, puede usarse lecitina de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 4 % de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, puede usarse propilenglicol de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 30 % de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, pueden usarse polisorbatos de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % de composición farmacéutica. De manera similar, a modo de otro ejemplo no limitativo, puede usarse triolato de sorbitán de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % de composición farmacéutica.

En otra realización, una composición farmacéutica de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, líquido o en polvo seco puede contener un ion metálico quelado para facilitar la solubilidad y/o disolución de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo no limitativo, estos pueden incluir hierro, magnesio o calcio.

En otra realización, una composición farmacéutica de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo líquido o en polvo seco puede contener un ion metálico quelado para facilitar la depuración de especies reactivas de oxígeno. A modo de ejemplo no limitativo, estos pueden incluir hierro, magnesio o calcio. A modo de ejemplo no limitativo, para este fin, la adición de magnesio u otro ion metálico catiónico puede ser estequiométrica con respecto a la cantidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo no limitativo, 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,1 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,25 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 0,5 moléculas de magnesio 2 moléculas de

imatinib con respecto a 0,75 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 1 moléculas de magnesio
 2 moléculas de imatinib con respecto a 1,5 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 2 moléculas
 de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 3 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto
 a 4 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 5 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib
 5 con respecto a 6 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 7 moléculas de magnesio 2 moléculas
 de imatinib con respecto a 8 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 9 moléculas de magnesio
 2 moléculas de imatinib con respecto a 10 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 12 moléculas
 de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 14 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto
 a 16 moléculas de magnesio 2 moléculas de imatinib con respecto a 18 moléculas de magnesio o 2 moléculas de
 10 imatinib con respecto a 20 moléculas de magnesio. El potasio, sodio, el litio o el hierro pueden sustituir al magnesio
 en estas proporciones y composición farmacéutica. En la composición farmacéutica anterior se incluye el
 mantenimiento de los tampones descritos en el presente documento, a un pH de aproximadamente 4,0 a
 aproximadamente 8,0, e incluyen $MgCl_2$ o una sal catiónica del mismo, a un nivel que proporciona una osmolalidad de
 300 mOsm/kg y 600 mOsm/kg. Mientras que 300 mOsmol/kg se analizan en la bibliografía como importantes para
 15 la tolerabilidad aguda tras la inhalación de este en una solución nebulizada, en estudios no publicados, se ha
 demostrado que 600 mOsmol/kg se tolera bien con otras soluciones farmacológicas. Sin embargo, se contempla una
 osmolalidad de la solución final de hasta 5000 mOsmol/kg.

En otra realización, se describe una forma de sal de imatinib, un derivado de fenilaminopirimidina o un inhibidor de
 20 tirosina cinasa. A modo de ejemplo no limitativo, el contraión de la forma de sal de imatinib, un derivado de
 fenilaminopirimidina o inhibidor de tirosina cinasa es acetato, acetónido, alanina, aluminio, arginina, ascorbato,
 asparagina, ácido aspártico, benztatina, benzoato, besilato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, bromuro, calcio, carbonato,
 alcanforsulfonato, cetilpridinio, cloruro, clorteofilinato, colinato, citrato, cisteína, desoxicolato, dietanolamina,
 25 dietilamina, difosfato, dipropionato, disalicilato, edetato, edisilato, estolato, etilamina, etilendiamina, etandisulfonato,
 fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, ácido glutámico, glutamina, glicina, hipurato, histidina, bromhidrato,
 clorhidrato, hidróxido, yoduro, isetionato, isoleucina, lactato, lactobionato, laurilsulfato, leucina, lisina, magnesio,
 malato, maleato, mandelato, meglumina, mesilato, metabisulfato, metabisulfito, metionina, bromuro de metilo, sulfato
 de metilo, p-hidroxibenzoato de metilo, mucato, naftoato, napsilato, nitrato, nitrito, octadecanoato, oleato, ornitina,
 30 oxalato, pamoato, pentetato, fenilalanina, fosfato, piperazina, poligalacturonato, potasio, procaína, prolina, propionato,
 p-hidroxibenzoato de propilo, sacarina, salicilato, selenocisteína, serina, plata, sodio, sorbitán, estearato, succinato,
 sulfato, sulfito, sulfosalicilato, tartrato, treonina, tosilato, trietilamina, trietyoduro, trifluoroacetato, trioleato, trometamina,
 triptófano, tirosina, valerato, valina, xinafoato o cinc. A modo de ejemplo no limitativo, estos u otros contraiones pueden
 ser estequiométricos con respecto a la cantidad de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina. A modo de ejemplo no
 35 limitativo, 1 molécula de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina con respecto a 1 molécula de contraión, 1 molécula
 de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina con respecto a 2 moléculas de contraión, 1 molécula de imatinib o
 derivado de fenilaminopirimidina con respecto a 3 moléculas de contraión, 1 molécula de imatinib o derivado de
 fenilaminopirimidina con respecto a 4 moléculas de contraión, 2 moléculas de imatinib o derivado de
 fenilaminopirimidina con respecto a 1 molécula de contraión, 3 moléculas de imatinib o derivado de
 fenilaminopirimidina con respecto a 1 molécula de contraión, 4 moléculas de imatinib o derivado de
 40 fenilaminopirimidina con respecto a 1 molécula de contraión. En la composición farmacéutica anterior se incluye el
 mantenimiento de los tampones descritos en el presente documento, a un pH de aproximadamente 4,0 a
 aproximadamente 8,0, y pueden incluir una forma de sal adicional a un nivel que proporciona una osmolalidad de 50
 mOsm/kg y 600 mOsm/kg. Mientras que 300 mOsmol/kg se analizan en la bibliografía como importantes para la
 tolerabilidad aguda tras la inhalación de este en una solución nebulizada, en estudios no publicados, se ha demostrado
 45 que 600 mOsmol/kg se tolera bien con otras soluciones farmacológicas. Sin embargo, se contempla una osmolalidad
 de la solución final de hasta 5000 mOsmol/kg.

En algunas realizaciones, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro
 50 inhibidor de tirosina cinasa se prepara como una forma de sal de glutamato. En otra realización, la forma de sal de
 imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de
 sal de aspartato. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de
 sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de citrato. En otra realización, la forma de sal de imatinib,
 la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de
 55 succinato. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de
 otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de sulfato. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma
 de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de fumarato.
 En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor
 de tirosina cinasa es una forma de sal de acetato. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de
 fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de cloruro. En otra
 60 realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de
 tirosina cinasa es una forma de sal de bromuro. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de
 fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de fosfato. En otra
 realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de
 tirosina cinasa es una forma de sal de edetato. En otra realización, la forma de sal de imatinib, la forma de sal de
 65 fenilaminopirimidina o la forma de sal de otro inhibidor de tirosina cinasa es una forma de sal de lactato. Estas formas
 de sal de imatinib o formas de sal de derivado de fenilaminopirimidina o formas de sal de otros inhibidores de tirosina

cinasa de ejemplo pueden incluirse en composiciones farmacéuticas y/o usarse en los métodos descritos en el presente documento.

- En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo; agua; tampón de fosfato o tampón de citrato; y, opcionalmente, cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de fosfato de imatinib; agua, y, opcionalmente, tampón de fosfato o tampón de citrato, o cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de aspartato de imatinib; agua, y, opcionalmente, tampón de fosfato o tampón de citrato, o cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de fumarato de imatinib; agua, y, opcionalmente, tampón de fosfato o tampón de citrato, o cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de cloruro de imatinib; agua, y, opcionalmente, tampón de fosfato o tampón de citrato, o cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de bromuro de imatinib; agua, y, opcionalmente, tampón de fosfato o tampón de citrato, o cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo; agua; un tampón; y al menos un ingrediente adicional seleccionado de cloruro de sodio, cloruro de magnesio, etanol, propilenglicol, glicerol, polisorbato 80 y bromuro (o cloruro) de cetilpiridinio. En algunas realizaciones, el tampón es tampón de fosfato. En otras realizaciones, el tampón es tampón de citrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de 0,001 mg a 200 mg de imatinib, o sal del mismo, por ejemplo, 0,005 mg, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de 1 mg a 500 mg de imatinib, o sal del mismo, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 37,5 mg, 75 mg, 100 mg, 115 mg, 150 mg, 190 mg, 220 mg o 500 mg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la composición farmacéutica en el presente documento se describe entre aproximadamente 50 mOsmo/kg a 6000 mOsmo/kg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye opcionalmente sacarina (por ejemplo, sal de sodio). Los ejemplos no limitativos de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en las Tablas 11a a 11f del Ejemplo 5.
- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen cualquiera de las siguientes formulaciones líquidas:

Formulaciones acuosas de inhibidor de tirosina cinasa

ES 3 010 397 T3

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (mg/ml)) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	6,0
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (mg/ml))a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (mg/ml))a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (mg/ml))a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (mg/ml)) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a, Miligramos/mililitro de inhibidor de tirosina cinasa

ES 3 010 397 T3

En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es un derivado de fenilaminopirimidina. En algunas realizaciones, el inhibidor de tirosina cinasa es imatinib. En algunas realizaciones, se usa una forma de sal del inhibidor de tirosina cinasa.

- 5 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto en polvo seco simple de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, solo en forma de polvo seco con o sin un agente portador tal como lactosa.

- 10 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen una cualquiera de las siguientes formulaciones de polvo seco:

Formulaciones de polvo seco de inhibidor de a tirosina cinasa

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de polvo)	Lactosa (% de polvo)	Manitol (% de polvo)	Sacarina sódica (% de polvo)
1	0,001	99,999	0,0	0,0
2	0,010	99,990	0,0	0,0
3	0,100	99,900	0,0	0,0
4	1,000	99,000	0,0	0,0
5	10,000	90,000	0,0	0,0
6	100,000	0,000	0,0	0,0
7	0,001	0,0	99,999	0,0
8	0,010	0,0	99,990	0,0
9	0,100	0,0	99,900	0,0
10	1,000	0,0	99,000	0,0
11	10,000	0,0	90,000	0,0
12	100,000	0,0	0,000	0,0
13	0,001	99,998	0,0	0,001
14	0,001	99,989	0,0	0,010
15	0,001	99,899	0,0	0,100
16	0,010	99,989	0,0	0,001
17	0,010	99,980	0,0	0,010

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de polvo)	Lactosa (% de polvo)	Manitol (% de polvo)	Sacarina sódica (% de polvo)
18	0,010	99,890	0,0	0,100
19	0,100	99,899	0,0	0,001
20	0,100	99,890	0,0	0,010
21	0,100	99,800	0,0	0,100
22	1,000	98,999	0,0	0,001
23	1,000	98,990	0,0	0,010
24	1,000	98,900	0,0	0,100
25	10,000	89,999	0,0	0,001
26	10,000	89,990	0,0	0,010
27	10,000	89,900	0,0	0,100
28	99,999	0,000	0,0	0,001
29	99,990	0,000	0,0	0,010
30	99,900	0,000	0,0	0,100
31	0,001	0,0	99,998	0,001
32	0,001	0,0	99,989	0,010
33	0,001	0,0	99,899	0,100
34	0,010	0,0	99,989	0,001
35	0,010	0,0	99,980	0,010
36	0,010	0,0	99,890	0,100
37	0,100	0,0	99,899	0,001
38	0,100	0,0	99,890	0,010
39	0,100	0,0	99,800	0,100
40	1,000	0,0	98,999	0,001

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de polvo)	Lactosa (% de polvo)	Manitol (% de polvo)	Sacarina sódica (% de polvo)
41	1,000	0,0	98,990	0,010
42	1,000	0,0	98,900	0,100
43	10,000	0,0	89,999	0,001
44	10,000	0,0	89,990	0,010
45	10,000	0,0	89,900	0,100
46	99,999	0,0	0,000	0,001
47	99,990	0,0	0,000	0,010
48	99,900	0,0	0,000	0,100

- Existen dos tipos de formulaciones de inhaladores de dosis medida (MDI, por sus siglas en inglés): formulaciones de suspensión, en las que el fármaco en micropartículas se dispersa en una combinación de propulsores; y formulaciones de solución, en las que el fármaco se disuelve libremente en el propulsor o en una combinación de propulsor y un codisolvente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen una cualquiera de las siguientes formulaciones de dosis medida:

Formulaciones de dosis medida de inhibidores de tirosina cinasa o mezcla de propulsores de las mismas

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulaci3n)	Propulsor HFA-227 (% de formulaci3n)	Codisolvente de etanol (% de formulaci3n)	Dep3sito	V3lvula de medici3n	Accionador
1	0,001	99,999	0,0	0,0	0,0	0,0	+	+	+
2	0,010	99,990	0,0	0,0	0,0	0,0	+	+	+
3	0,100	99,900	0,0	0,0	0,0	0,0	+	+	+
4	1,000	99,000	0,0	0,0	0,0	0,0	+	+	+

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulación)	Propulsor HFA-227 (% de formulación)	Codisolvente de etanol (% de formulación)	Depósito	Válvula de medición	Accionador
5	10,000	90,000	0,0	0,0	0,0	0,0	+	+	+
6	0,001	99,989	0,0	0,0	0,0	0,01	+	+	+
7	0,001	99,899	0,0	0,0	0,0	0,10	+	+	+
8	0,001	98,999	0,0	0,0	0,0	1,00	+	+	+
9	0,001	89,999	0,0	0,0	0,0	10,0	+	+	+
10	0,010	99,980	0,0	0,0	0,0	0,01	+	+	+
11	0,010	99,890	0,0	0,0	0,0	0,10	+	+	+
12	0,010	98,990	0,0	0,0	0,0	1,00	+	+	+
13	0,010	89,990	0,0	0,0	0,0	10,0	+	+	+
14	0,100	99,890	0,0	0,0	0,0	0,01	+	+	+
15	0,100	99,800	0,0	0,0	0,0	0,10	+	+	+
16	0,100	98,900	0,0	0,0	0,0	1,00	+	+	+
17	0,100	89,900	0,0	0,0	0,0	10,0	+	+	+
18	1,000	98,990	0,0	0,0	0,0	0,01	+	+	+
19	1,000	98,900	0,0	0,0	0,0	0,10	+	+	+
20	1,000	98,000	0,0	0,0	0,0	1,00	+	+	+
21	1,000	89,000	0,0	0,0	0,0	10,0	+	+	+
22	10,000	89,990	0,0	0,0	0,0	0,01	+	+	+
23	10,000	89,900	0,0	0,0	0,0	0,10	+	+	+
24	10,000	89,000	0,0	0,0	0,0	1,00	+	+	+
25	10,000	80,000	0,0	0,0	0,0	10,0	+	+	+
26	0,001	0,0	99,999	0,0	0,0	0,0	+	+	+
27	0,010	0,0	99,990	0,0	0,0	0,0	+	+	+

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulaci3n)	Propulsor HFA-227 (% de formulaci3n)	Codisolvente de etanol (% de formulaci3n)	Dep3sito	V3lvula de medici3n	Accionador
28	0,100	0,0	99,900	0,0	0,0	0,0	+	+	+
29	1,000	0,0	99,000	0,0	0,0	0,0	+	+	+
30	10,000	0,0	90,000	0,0	0,0	0,0	+	+	+
31	0,001	0,0	99,989	0,0	0,0	0,01	+	+	+
32	0,001	0,0	99,899	0,0	0,0	0,10	+	+	+
33	0,001	0,0	98,999	0,0	0,0	1,00	+	+	+
34	0,001	0,0	89,999	0,0	0,0	10,0	+	+	+
35	0,010	0,0	99,980	0,0	0,0	0,01	+	+	+
36	0,010	0,0	99,890	0,0	0,0	0,10	+	+	+
37	0,010	0,0	98,990	0,0	0,0	1,00	+	+	+
38	0,010	0,0	89,990	0,0	0,0	10,0	+	+	+
39	0,100	0,0	99,890	0,0	0,0	0,01	+	+	+
40	0,100	0,0	99,800	0,0	0,0	0,10	+	+	+
41	0,100	0,0	98,900	0,0	0,0	1,00	+	+	+
42	0,100	0,0	89,900	0,0	0,0	10,0	+	+	+
43	1,000	0,0	98,990	0,0	0,0	0,01	+	+	+
44	1,000	0,0	98,900	0,0	0,0	0,10	+	+	+
45	1,000	0,0	98,000	0,0	0,0	1,00	+	+	+
46	1,000	0,0	89,000	0,0	0,0	10,0	+	+	+
47	10,000	0,0	89,990	0,0	0,0	0,01	+	+	+
48	10,000	0,0	89,900	0,0	0,0	0,10	+	+	+
49	10,000	0,0	89,000	0,0	0,0	1,00	+	+	+

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulaci3n)	Propulsor HFA-227 (% de formulaci3n)	Codisolvente de etanol (% de formulaci3n)	Dep3sito	V3lvula de medici3n	Accionador
50	10,000	0,0	80,000	0,0	0,0	10,0	+	+	+
51	0,001	0,0	0,0	99,999	0,0	0,0	+	+	+
52	0,010	0,0	0,0	99,990	0,0	0,0	+	+	+
53	0,100	0,0	0,0	99,900	0,0	0,0	+	+	+
54	1,000	0,0	0,0	99,000	0,0	0,0	+	+	+
55	10,000	0,0	0,0	90,000	0,0	0,0	+	+	+
56	0,001	0,0	0,0	99,989	0,0	0,01	+	+	+
57	0,001	0,0	0,0	99,899	0,0	0,10	+	+	+
58	0,001	0,0	0,0	98,999	0,0	1,00	+	+	+
59	0,001	0,0	0,0	89,999	0,0	10,0	+	+	+
60	0,010	0,0	0,0	99,980	0,0	0,01	+	+	+
61	0,010	0,0	0,0	99,890	0,0	0,10	+	+	+
62	0,010	0,0	0,0	98,990	0,0	1,00	+	+	+
63	0,010	0,0	0,0	89,990	0,0	10,0	+	+	+
64	0,100	0,0	0,0	99,890	0,0	0,01	+	+	+
65	0,100	0,0	0,0	99,800	0,0	0,10	+	+	+
66	0,100	0,0	0,0	98,900	0,0	1,00	+	+	+
67	0,100	0,0	0,0	89,900	0,0	10,0	+	+	+
68	1,000	0,0	0,0	98,990	0,0	0,01	+	+	+
69	1,000	0,0	0,0	98,900	0,0	0,10	+	+	+
70	1,000	0,0	0,0	98,000	0,0	1,00	+	+	+
71	1,000	0,0	0,0	89,000	0,0	10,0	+	+	+

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulaci3n)	Propulsor HFA-227 (% de formulaci3n)	Codisolvente de etanol (% de formulaci3n)	Dep3sito	V3lvula de medici3n	Accionador
72	10,000	0,0	0,0	89,990	0,0	0,01	+	+	+
73	10,000	0,0	0,0	89,900	0,0	0,10	+	+	+
74	10,000	0,0	0,0	89,000	0,0	1,00	+	+	+
75	10,000	0,0	0,0	80,000	0,0	10,0	+	+	+
76	0,001	0,0	0,0	0,0	99,999	0,0	+	+	+
77	0,010	0,0	0,0	0,0	99,990	0,0	+	+	+
78	0,100	0,0	0,0	0,0	99,900	0,0	+	+	+
79	1,000	0,0	0,0	0,0	99,000	0,0	+	+	+
80	10,000	0,0	0,0	0,0	90,000	0,0	+	+	+
81	0,001	0,0	0,0	0,0	99,989	0,01	+	+	+
82	0,001	0,0	0,0	0,0	99,899	0,10	+	+	+
83	0,001	0,0	0,0	0,0	98,999	1,00	+	+	+
84	0,001	0,0	0,0	0,0	89,999	10,0	+	+	+
85	0,010	0,0	0,0	0,0	99,980	0,01	+	+	+
86	0,010	0,0	0,0	0,0	99,890	0,10	+	+	+
87	0,010	0,0	0,0	0,0	98,990	1,00	+	+	+
88	0,010	0,0	0,0	0,0	89,990	10,0	+	+	+
89	0,100	0,0	0,0	0,0	99,890	0,01	+	+	+
90	0,100	0,0	0,0	0,0	99,800	0,10	+	+	+
91	0,100	0,0	0,0	0,0	98,900	1,00	+	+	+
92	0,100	0,0	0,0	0,0	89,900	10,0	+	+	+
93	1,000	0,0	0,0	0,0	98,990	0,01	+	+	+

(continuación)

Formulación	Inhibidor de tirosina cinasa o sal del mismo (% de formulación)	Propulsor CFC-11 (% de formulación)	Propulsor CFC-12 (% de formulación)	Propulsor HFA-134a (% of Formulaci3n)	Propulsor HFA-227 (% de formulaci3n)	Codisolvente de etanol (% de formulaci3n)	Dep3sito	V3lvula de medici3n	Accionador
94	1,000	0,0	0,0	0,0	98,900	0,10	+	+	+
95	1,000	0,0	0,0	0,0	98,000	1,00	+	+	+
96	1,000	0,0	0,0	0,0	89,000	10,0	+	+	+
97	10,000	0,0	0,0	0,0	89,990	0,01	+	+	+
98	10,000	0,0	0,0	0,0	89,900	0,10	+	+	+
99	10,000	0,0	0,0	0,0	89,000	1,00	+	+	+
100	10,000	0,0	0,0	0,0	80,000	10,0	+	+	+

En otra realizaci3n, la composici3n farmac3utica usada en un dispositivo de inhalaci3n de l3quido, polvo seco o dosis medida se proporciona de manera que el imatinib, derivado de fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa no est3 en forma de sal.

5

En otra realizaci3n, se proporciona una composici3n farmac3utica que incluye una formaci3n de polvo seco compleja de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en complejo seco de cocrystal/coprecipitado/pulverizaci3n o mezcla con excipientes/sales poco solubles en agua en forma de polvo seco con o sin un agente portador tal como lactosa.

10

En otra realizaci3n, se proporciona un sistema para administrar un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que incluye un recipiente que comprende una soluci3n de una formulaci3n de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y un nebulizador f3sicamente acoplado o envasado conjuntamente con el recipiente y adaptado para producir un aerosol de la soluci3n que tiene un tama1o de part3cula de aproximadamente 1 micr3metros a aproximadamente 5 micr3metros de di3metro aerodin3mico medio de la masa, di3metro volum3trico medio (VMD) o di3metro medio de la masa (MMD) y una desviaci3n geom3trica est3ndar del tama1o de part3cula inferior o igual a aproximadamente 2,5 micr3metros de di3metro aerodin3mico medio de la masa. En una realizaci3n, la desviaci3n geom3trica est3ndar del tama1o de part3cula es inferior o igual a aproximadamente 3,0 micr3metros. En una realizaci3n, la desviaci3n geom3trica est3ndar del tama1o de part3cula es inferior o igual a aproximadamente 2,0 micr3metros.

15

20

En otra realizaci3n, se proporciona un sistema para administrar un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que incluye un recipiente que comprende un polvo seco de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y un inhalador de polvo seco acoplado al recipiente y adaptado para producir un aerosol de polvo seco disperso que tiene un tama1o de part3cula de aproximadamente 1 micr3metros a aproximadamente 5 micr3metros de di3metro aerodin3mico medio de la masa y una desviaci3n est3ndar del tama1o de part3cula inferior o igual a aproximadamente 3,0 micr3metros. En una realizaci3n, la desviaci3n est3ndar del tama1o de part3cula es inferior o igual a aproximadamente 2,5 micr3metros. En una realizaci3n, la desviaci3n est3ndar del tama1o de part3cula es inferior o igual a aproximadamente 2,0 micr3metros.

25

30

En otra realizaci3n, se proporciona un kit que incluye un recipiente que comprende una formulaci3n farmac3utica que

comprende un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y un aerosolizador adaptado para aerosolizar la formulación farmacéutica (por ejemplo, en determinadas realizaciones preferidas, un nebulizador de líquidos) y suministrarla al aparato respiratorio bajo, por ejemplo, a un compartimento pulmonar tal como los alvéolos, conductos alveolares y/o bronquiolos, después de la administración intraoral. La formulación también puede suministrarse como un polvo seco o a través de un inhalador de dosis medida.

En otra realización, se proporciona un kit que incluye un recipiente que comprende una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y un aerosolizador adaptado para aerosolizar la formulación farmacéutica (por ejemplo, en determinadas realizaciones preferidas, un nebulizador de líquidos) y suministrarla a una cavidad nasal después de la administración intranasal. La formulación también puede suministrarse como un polvo seco o a través de un inhalador de dosis medida.

Debe entenderse que muchos portadores y excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas contempladas proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina que permite, por ejemplo, la administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etc. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para suministro por inhalación proporcionan una cantidad eficaz de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina que permite una dosificación de una vez al día. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para suministro por inhalación proporcionan una cantidad eficaz de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina que permite una dosificación de tres veces al día. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para suministro por inhalación proporcionan una cantidad eficaz de compuesto de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina que permite una dosificación de tres veces al día.

Terminología específica

El término "mg" se refiere a miligramo.

El término "µg" se refiere a microgramo.

El término "µM" se refiere a micromolar.

El término "QD" se refiere a una dosificación una vez al día.

El término "BID" se refiere a una dosificación dos veces al día.

El término "TID" se refiere a una dosificación tres veces al día.

El término "QID" se refiere a una dosificación cuatro veces al día.

Como se usa en el presente documento, el término "alrededor de" se usa como sinónimo del término "aproximadamente". De manera ilustrativa, el uso del término "aproximadamente" con respecto a una determinada dosis farmacéutica terapéuticamente eficaz indica que los valores están ligeramente fuera de los valores citados, por ejemplo, más o menos del 0,1 % al 10 %, que también son eficaces y seguros.

Como se usan en el presente documento, las expresiones "que comprende/n", "que incluye/n", "tal/es como" y "por ejemplo" se usan en su sentido abierto no limitativo.

Los términos "administración" o "administrar" y "suministro" o "suministrar" se refieren a un método para proporcionar a un mamífero una dosis de una formulación terapéutica o profiláctica, tal como una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, por ejemplo, como composición farmacéutica antiinflamatoria, antifibrótica y/o antidesmielinizante, o para otros fines. El método de suministro o el método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio deseado en el que se va a introducir, suministrar o administrar la formulación, el sitio donde se busca el beneficio terapéutico o la proximidad del sitio de suministro inicial al órgano enfermo por delante (por ejemplo, suministro de aerosol al pulmón para su absorción y suministro secundaria al corazón, riñón, hígado, sistema nervioso central u otro destino enfermo). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran por vía pulmonar.

Las expresiones "administración pulmonar" o "inhalación" o "suministro pulmonar" o "inhalación oral" o "inhalación intranasal" y otros términos relacionados se refieren a un método para proporcionar a un mamífero una dosis de una formulación terapéutica o profiláctica, tal como una formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de

fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro compuesto inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, mediante una vía tal que el agente terapéutico o profiláctico deseado se suministre a los pulmones de un mamífero. Dicho suministro al pulmón puede producirse mediante administración intranasal, administración por inhalación oral. Cada una de estas vías de administración puede producirse como inhalación de un aerosol de las formulaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la administración pulmonar se produce mediante la administración pasiva de un aerosol descrito en el presente documento mediante ventilación mecánica.

Las expresiones "administración por inhalación intranasal" y "suministro por inhalación intranasal" se refieren a un método para administrar a un mamífero una dosificación de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, mediante una vía tal que la formulación esté dirigida a la administración y absorción de la formulación terapéutica directamente en los pulmones del mamífero a través de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, la administración por inhalación intranasal se realiza con un nebulizador.

Las expresiones "administración intranasal" y "suministro intranasal" se refieren a un método para administrar a un mamífero una dosificación de una formulación terapéutica o profiláctica, tal como una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, por una vía tal que el agente terapéutico o profiláctico deseado se administre a la cavidad nasal o a los órganos enfermos cadena abajo (por ejemplo, suministro de aerosol a la cavidad nasal para su absorción y suministro secundario al sistema nervioso central u otro destino enfermo). Tal suministro a la cavidad nasal puede realizarse mediante administración intranasal, pudiendo dicha vía de administración ser inhalación de un aerosol de las formulaciones descritas en el presente documento, inyección de un aerosol de las formulaciones descritas en el presente documento, alimentación por sonda de una formulación descrita en el presente documento o administración pasiva mediante ventilación mecánica.

Las expresiones "administración intraocular" y "suministro intraocular" se refieren a un método para proporcionar a un mamífero una dosis de una formulación terapéutica o profiláctica, tal como una formulación de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro compuesto inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, mediante una vía tal que el agente terapéutico o profiláctico deseado se suministre al ojo. Este suministro al ojo puede realizarse mediante administración directa al ojo. Esta vía de administración puede realizarse mediante pulverización de un aerosol de las formulaciones descritas en el presente documento, inyección de un aerosol de las formulaciones descritas en el presente documento o gotas de una formulación descrita en el presente documento.

"Administración oral" o "por vía oral" u "oral" es una vía de administración en la que una sustancia (por ejemplo, una composición farmacéutica) se toma por la boca. En algunas realizaciones, cuando se usa sin más descriptores, se refiere a la administración de una sustancia a través de la boca y directamente en el tubo gastrointestinal. Generalmente, la administración oral incluye varias formas, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas y soluciones.

Las expresiones "administración por inhalación oral" o "suministro por inhalación oral" o "inhalación oral" se refieren a un método para administrar a un mamífero una dosificación de una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrita en el presente documento, a través de la boca para el suministro y absorción de la formulación directamente a los pulmones del mamífero. En algunas realizaciones, la administración por inhalación oral se realiza mediante el uso de un nebulizador.

La expresión "función hepática anómala" puede manifestarse como anomalías en los niveles de biomarcadores de la función hepática, incluyendo alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y/o fosfatasa alcalina, y puede ser un indicador de lesión hepática inducida por fármacos. Véase FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, octubre de 2007.

Las "anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de la alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) o gamma-glutamyl transferasa (GGT) superiores a 2,5 veces e inferiores o iguales a 5 veces el límite superior de normalidad (LSN). Las anomalías de la función hepática de grado 2 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina superiores a 1,5 veces e inferiores o iguales a 3 veces el LSN.

Los "acontecimientos adversos gastrointestinales" incluyen, pero sin limitación, uno o más de los siguientes: dispepsia, náuseas, diarrea, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y vómitos.

Un "portador" o "excipiente" es un compuesto o material usado para facilitar la administración del compuesto, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Los portadores sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, sacarosa y caolín. Los portadores líquidos incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceites de cacahuete y de sésamo. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ.

Considerations for the inclusion of various components in pharmaceutical compositions are described, e.g., in Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

Como se usa en el presente documento, un "diagnóstico", es un compuesto, método, sistema o dispositivo que facilita la identificación y caracterización de una patología o enfermedad. El diagnóstico se puede usar en ensayos convencionales como se conoce en la materia.

"Paciente" o "sujeto" se usan indistintamente y se refieren a un mamífero.

El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. En algunas realizaciones, un mamífero es un ser humano.

El término "ex vivo" se refiere a la experimentación o manipulación realizadas en o sobre tejido vivo en un entorno artificial fuera del organismo.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la materia. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Además, en las composiciones pueden incorporarse principios activos complementarios.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido naftoico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido pamoico (emboico), ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido lactobioico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; particularmente, se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, histidina, arginina, lisina, benetamina, N-metil-glucamina y etanolamina. Otros ácidos incluyen ácido dodecilsulfúrico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico y sacarina.

La expresión "ácido reductor del pH" se refiere a ácidos que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Los ácidos reductores del pH farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. También a modo de ejemplo no limitativo, los ácidos reductores del pH también pueden incluir ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido naftoico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido pamoico (emboico), ácido esteárico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido láctico, ácido lactobioico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

De acuerdo con determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, una formulación de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina puede comprender un "excipiente ácido" que típicamente está presente como una solución acuosa de excipiente ácido. Los ejemplos pueden incluir sales ácidas tales como fosfato, sulfato, nitrato, acetato, formiato, citrato, propionato y sorbato, ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfínicos, monoésteres fosfóricos y diésteres fosfóricos, y/u otros ácidos orgánicos que contengan de 1 a 12 átomos de carbono, ácido cítrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido benzoico, ácido mono-, di- y tricloroacético, ácido salicílico, ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metilfosfónico, ácido metilfosfínico, ácido dimetilfosfínico y monobutil éster del ácido fosfónico.

Un "tampón" se refiere a un compuesto que funciona para regular el pH. En determinadas realizaciones relacionadas, el tampón de pH está presente en condiciones y en cantidad suficiente para mantener un pH que es

"aproximadamente" un valor de pH indicado. "Aproximadamente" tal pH se refiere a la presencia funcional de ese tampón, que, como se conoce en la técnica, puede ser una consecuencia de una diversidad de factores, incluyendo el uno o más valores de pKa del tampón, concentración del tampón, temperatura de trabajo, efectos de otros componentes de la composición sobre pKa (es decir, el pH en el que el tampón está en equilibrio entre las formas protonadas y desprotonadas, típicamente el centro del intervalo de tamponamiento eficaz de los valores de pH) y otros factores.

Por lo tanto, "aproximadamente" en el contexto del pH puede entenderse que representa una variación cuantitativa en el pH que puede ser mayor o menor que el valor indicado en no más de 0,5 unidades de pH, más preferentemente no más de 0,4 unidades de pH, más preferentemente no más de 0,3 unidades de pH, aún más preferentemente no más de 0,2 unidades de pH y lo más preferentemente no más de 0,1-0,15 unidades de pH. Como también se ha señalado anteriormente, en determinadas realizaciones, un pH sustancialmente constante (por ejemplo, un pH que se mantiene en el intervalo indicado durante un período de tiempo prolongado) puede ser de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0, de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,0 o de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 6,8 o cualquier otro pH o intervalo de pH como se describe en el presente documento, que, en las realizaciones preferidas, puede ser de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 8,0 para una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y superior a aproximadamente pH 8,0 para una solución acuosa de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

Por lo tanto, el tampón de pH típicamente puede comprender una composición que, cuando está presente en condiciones adecuadas y en cantidad suficiente, es capaz de mantener un nivel de pH deseado que pueden seleccionar los expertos en la materia, por ejemplo, tampones que comprenden citrato, formiato, malato, formiato, piridina, piperazina, succinato, histidina, maleato, bis-Tris, pirofosfato, PIPES, ACES, histidina, MES, ácido cacodílico, H₂CO₃/NaHCO₃ y ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético (ADA) u otros tampones para mantener, conservar, mejorar, proteger o promover de otro modo la actividad biológica o farmacológica deseada de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, basándose en la divulgación del presente documento. Los tampones adecuados pueden incluir los de la Tabla 1 o conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Calbiochem® Biochemicals & Immunochemicals Catálogo 2004/2005, págs. 68-69 y las páginas del catálogo citadas en el mismo, La Jolla, CA).

Los ejemplos no limitativos de tampones que pueden usarse de acuerdo con determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, formiato (pKa 3,77), ácido cítrico (pKa2 4,76), malato (pKa2 5,13), piridina (pKa 5,23), piperazina ((pKa1) 5,33), succinato ((pKa2) 5,64), histidina (pKa 6,04), maleato ((pKa2) 6,24), ácido cítrico ((pKa3) 6,40), Bis-Tris (pKa 6,46), pirofosfato ((pKa3) 6,70), PIPES (pKa 6,76), ACES (pKa 6,78), histidina (pKa 6,80), MES (pKa 6,15), ácido cacodílico (pKa 6,27), H₂CO₃ / NaHCO₃ (pKa1) (6,37), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético) (pKa 6,60). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen un tampón de citrato o un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen un tampón de citrato. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen un tampón de fosfato.

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina, un metabolito o sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se entiende un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina, como se divulga para la presente invención, que tiene un efecto terapéutico. Las dosis de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente eficaces. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz significa aquellas cantidades de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina que producen el efecto terapéutico deseado a juzgar por los resultados de los ensayos clínicos y/o la fibrosis pulmonar, la fibrosis cardíaca, la fibrosis renal, la fibrosis hepática, la toxicidad cardíaca o renal en animales modelo, o la enfermedad resultante de una infección vírica activa, previa o latente. En realizaciones particulares, los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administran en una dosis predeterminada y, por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz sería una cantidad de la dosis administrada. Esta cantidad y la cantidad del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden ser determinadas rutinariamente por un experto en la materia, y variarán, dependiendo de varios factores, tales como el efecto terapéutico o profiláctico para la lesión fibrótica, inflamatoria o desmielinizante que se produce, y cuán distante está ese sitio de la enfermedad de la ubicación respiratoria inicial que recibe la dosis inicial de aerosol inhalada. Esta cantidad puede depender además de la altura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente eficaz es aquella cantidad que sería eficaz para prevenir una lesión fibrótica, inflamatoria o desmielinizante.

Un "efecto terapéutico" alivia, en cierta medida, uno o más de los síntomas asociados con la inflamación, fibrosis y/o

desmielinización. Esto incluye ralentizar la progresión de, o prevenir o reducir la inflamación, la fibrosis y/o la desmielinización adicionales. Para la FPI, un "efecto terapéutico" se define como una mejora informada por el paciente en la calidad de vida y/o un aumento estadísticamente significativo en o estabilización de la tolerancia al ejercicio y la saturación de oxígeno en sangre asociada, disminución reducida en la capacidad vital forzada inicial, incidencia reducida en exacerbaciones agudas, aumento en la supervivencia sin progresión, tiempo aumentado hasta la muerte o progresión de la enfermedad y/o fibrosis pulmonar reducida. En el caso de la fibrosis cardíaca, un "efecto terapéutico" se define como una mejora informada por el paciente en la calidad de vida y/o una mejora estadísticamente significativa en la función cardíaca, fibrosis reducida, rigidez cardíaca reducida, estenosis valvular reducida o revertida, incidencia reducida de arritmias y/o remodelación auricular o ventricular reducida. En el caso de la fibrosis renal, un "efecto terapéutico" se define como una mejora informada por el paciente de la calidad de vida y/o una mejora estadísticamente significativa de la tasa de filtración glomerular y los marcadores asociados. En el caso de la fibrosis hepática, un "efecto terapéutico" se define como una mejora informada por el paciente de la calidad de vida y/o una reducción estadísticamente significativa de los niveles elevados de aminotransferasas (por ejemplo, AST y ALT), fosfatasas alcalinas, gamma-glutamil transferasa, bilirrubina, tiempo de protrombina, globulinas, así como la reversión de la trombocitopenia, leucopenia y neutropenia y defectos de coagulación. Además, una posible reversión de los hallazgos patológicos, endoscópicos o de imagen. En el caso de una enfermedad que sea resultado de una infección vírica activa, previa o latente, un "efecto terapéutico" se define como una mejora informada por el paciente en la calidad de vida y/o una reducción estadísticamente significativa en la carga vírica, una capacidad de ejercicio mejorada y la saturación de oxígeno en sangre asociada, FEV1 y/o FVC, una progresión más lenta o detenida en la misma, supervivencia sin progresión, un aumento del tiempo hasta la muerte o la progresión de la enfermedad y/o una incidencia reducida o exacerbación aguda o reducción de los síntomas neurológicos. Como se usan en el presente documento, "tratar", "tratamiento" o "que trata/n" se refieren a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. En algunas realizaciones, tratar se refiere a aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir la aparición de síntomas adicionales, detener la progresión de al menos un síntoma actual de la enfermedad o afección, aliviar al menos uno de los síntomas de una enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se usan para el tratamiento profiláctico. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un paciente que aún no está enfermo pero que es susceptible o de otro modo corre el riesgo de padecer una enfermedad en particular, o que está enfermo pero cuya afección no empeora mientras recibe tratamiento con las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración del tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad. Por lo tanto, en realizaciones preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero (ya sea con fines terapéuticos o profilácticos) de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina.

Como se usan en el presente documento, "tratar", "tratamiento" o "que trata/n" se refieren a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un paciente que aún no está enfermo, pero que es susceptible o de otro modo corre el riesgo de padecer una enfermedad en particular. La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración del tratamiento a un paciente que ya padece una enfermedad. Por lo tanto, en realizaciones preferidas, el tratamiento es la administración a un mamífero (ya sea con fines terapéuticos o profilácticos) de cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina.

La expresión "intervalo de dosificación" se refiere al tiempo entre administraciones de las dos dosis secuenciales de un producto farmacéutico durante pautas posológicas múltiples.

La "dosis suministrada respirable" es la cantidad de partículas de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina en aerosol inhaladas durante la fase inspiratoria del simulador de respiración que es igual o inferior a 5 micrómetros.

Como se usa en el presente documento, "deposición pulmonar" se refiere a la fracción de la dosis nominal de un principio farmacéutico activo (API) que se deposita en la superficie interna de los pulmones.

"Dosis nominal" o "dosis cargada" se refiere a la cantidad de fármaco que se coloca en el nebulizador antes de la administración a un mamífero. El volumen de solución que contiene la dosis nominal se denomina "volumen de llenado".

"Perfil farmacocinético mejorado" significa una mejora en algún parámetro farmacocinético. Los parámetros farmacocinéticos que se pueden mejorar incluyen $AUC_{\text{último}}$, $AUC(0-\infty)$, $T_{\text{máx}}$ y, opcionalmente, una $C_{\text{máx}}$. En algunas realizaciones, el perfil farmacocinético mejorado se puede medir cuantitativamente comparando un parámetro farmacocinético obtenido para una dosis nominal de un principio farmacéutico activo (API) administrado con un tipo de dispositivo de inhalación con el mismo parámetro farmacocinético obtenido con la administración oral de una composición del mismo principio farmacéutico activo (API).

"Concentración plasmática sanguínea" se refiere a la concentración de un principio farmacéutico activo (API) en el componente plasmático de la sangre de un sujeto o población de pacientes.

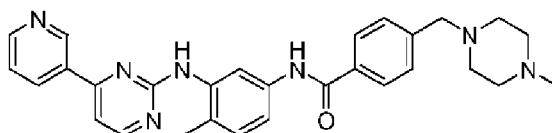
Como se usa en el presente documento, "afección respiratoria" se refiere a una enfermedad o afección que se manifiesta físicamente en el aparato respiratorio, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis pulmonar, cáncer, enfermedad resultante de una infección vírica activa, previa o latente, bronquitis, bronquitis crónica o enfisema.

"Nebulizador", como se usa en el presente documento, se refiere a un dispositivo que convierte medicamentos, composiciones, formulaciones, suspensiones y mezclas, etc., en una fina neblina o aerosol para su suministro a los pulmones. Los nebulizadores también pueden denominarse atomizadores.

La "absorción de un fármaco" o simplemente "absorción" se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de suministro a través de una barrera hacia un vaso sanguíneo o el sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se absorbe en los lechos capilares pulmonares de los alvéolos.

Compuestos derivados de imatinib y fenilaminopirimidina

Como también se indica en otra parte del presente documento, en realizaciones preferidas, el derivado de fenilaminopirimidina para su uso en una formulación de derivado de fenilaminopirimidina como se describe en el presente documento pero no se reivindica, comprende imatinib (4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(4-metil-3-[[4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il]amino}fenil)benzamida) o una sal del mismo. Imatinib tiene la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, se usa una forma cristalina de una sal de imatinib en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la forma cristalina de una sal de imatinib se utiliza en la fabricación de un medicamento que está en una forma adecuada para la administración a un mamífero por inhalación con un nebulizador, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. En algunas realizaciones, se usa una forma cristalina de una sal de fumarato de imatinib en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, se usa una forma cristalina de una sal de clorhidrato de imatinib en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, se usa una forma cristalina de una sal de fosfato de imatinib en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En un aspecto, se describe en el presente documento una forma cristalina de una sal de fumarato de imatinib. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fumarato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fumarato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con los siguientes picos característicos:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
8,05	64
11,91	25,1
16,04	32,7
16,27	24
17,38	26,7
19,98	34,1
20,88	26,3
23,78	81,7
24,51	100
25,84	28,9
26,73	51,9
28,92	41,3

En un aspecto, se describe en el presente documento una forma cristalina de una sal de clorhidrato de imatinib. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de clorhidrato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 3. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de clorhidrato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con los siguientes picos característicos:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,68	100
9,78	17
13,28	17

16,46	22,6
16,94	22,3
19,93	86,7
22,35	62,1
22,58	19,3
23,24	29,8
23,50	80,6
26,42	34,9
29,66	18,6

En un aspecto, se describe en el presente documento una forma cristalina de una sal de fosfato de imatinib. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 4. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con los siguientes picos característicos:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,71	73,9
7,343	100
10,04	40,3
10,98	44
16,75	15,4
22,03	11
23,53	13,7
33,30	8,5
33,88	5,2

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 5. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con los siguientes picos característicos:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
3,68	8,2
7,34	100
10,99	35,9
14,65	6,2
14,81	4,3
18,35	4,7
22,05	6,5
24,85	2,6
33,35	3,4

En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente igual al patrón de XRPD que se muestra en la figura 6. En algunas realizaciones, la forma cristalina de la sal de fosfato de imatinib se caracteriza por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) con los siguientes picos característicos:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,13	58,3
7,55	72
8,93	100
14,08	47,7
17,28	67,1
17,82	91,9
18,86	46,3
19,89	38,6
21,06	55,7

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
21,67	37,2
23,93	46,6
24,35	54,4
24,66	62,7
25,32	38,6

Aunque se describen varias realizaciones con el uso de imatinib, se observa que se pueden usar otros compuestos derivados de fenilaminopirimidina, o sales de los mismos, en lugar de imatinib. En algunas realizaciones, los compuestos derivados de fenilaminopirimidina incluyen, pero sin limitación, los compuestos que son estructuralmente similares a imatinib. En algunas realizaciones, los compuestos derivados de fenilaminopirimidina incluyen, pero sin limitación, los compuestos que son estructuralmente similares a imatinib y tienen el mismo tipo de actividad biológica que este. En algunas realizaciones, los compuestos derivados de fenilaminopirimidina incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en las Patentes de 5.521.184; 6.894.051; 6.958.335; y 7.544.799. En algunas realizaciones, los compuestos derivados de fenilaminopirimidina incluyen, pero sin limitación, los compuestos que son estructuralmente similares y tienen el mismo tipo de actividad biológica que los compuestos descritos en las Patentes 5.521.184; 6.894.051; 6.958.335; y 7.544.799.

Un inhibidor de cinasa es un tipo de inhibidor enzimático que bloquea la acción de una o más cinasas. Una cinasa es una enzima cinasa que modifica otras proteínas añadiéndoles químicamente grupos fosfato (fosforilación). Los ejemplos de cinasas incluyen, pero sin limitación, cinasas proteínicas específicas de serina/treonina y cinasas específicas de tirosina. Algunos ejemplos de cinasas específicas de tirosina incluyen, pero sin limitación, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor de insulina y receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF1R), receptor del factor de células madre (SCF) (también llamado c-kit). En algunas realizaciones, los inhibidores de cinasa contemplados en el presente documento incluyen inhibidores de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de tirosina cinasa contemplados en el presente documento son inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Los inhibidores de cinasa contemplados en el presente documento incluyen nintedanib (vargatef) o una sal del mismo.

Ventajas del aerosol inhalado y el suministro de fármacos tópicos (no orales)

La terapia de inhalación de compuesto de imatinib en aerosol o un derivado de fenilaminopirimidina permite la deposición directa de la sustancia de liberación sostenida o activa en el aparato respiratorio (ya sea intranasal o pulmonar) para la acción terapéutica en ese sitio de deposición o absorción sistémica a regiones inmediatamente cadena abajo del sitio de absorción vascular. En el caso de la deposición en el sistema nervioso central (SNC), el suministro de aerosol de inhalación intranasal deposita imatinib o un compuesto derivado de fenilaminopirimidina directamente cadena arriba del compartimento del SNC.

Similar a las aplicaciones intranasales y pulmonares descritas anteriormente, el tratamiento o la prevención de órganos fuera del aparato respiratorio necesita la absorción al departamento vascular sistémico para el transporte a estos sitios extrarrespiratorios. En el caso de tratar o prevenir enfermedades fibróticas o inflamatorias asociadas al corazón, hígado y riñón, la deposición del fármaco en el aparato respiratorio, más específicamente, en el pulmón profundo permitirá el acceso directo a estos órganos a través de la aurícula izquierda hacia las arterias carótidas o las arterias coronarias. De manera similar, en el caso de tratar un trastorno del SNC (por ejemplo, esclerosis múltiple), la deposición del fármaco en el aparato respiratorio (como se ha definido anteriormente) o en la cavidad nasal, más específicamente, la absorción desde la cavidad nasal hasta los lechos capilares nasales para el acceso inmediato al cerebro y al SNC. Este suministro directo permitirá la dosificación directa de una alta concentración de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina en ausencia de exposición sistémica innecesaria. De manera similar, esta vía permite la valoración de la dosis a un nivel que puede ser fundamental para estas indicaciones.

Composiciones farmacéuticas

Para los fines del método descrito en el presente documento, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina, más preferiblemente imatinib, puede administrarse usando un inhalador de nebulización de líquidos, de polvo seco o de dosis medida. En algunas realizaciones, un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina divulgado en el presente documento se produce como una composición farmacéutica adecuada para la formación de aerosol, dosis para indicación, lugar de deposición, suministro pulmonar o intranasal para acción terapéutica pulmonar, intranasal/sinusial o extrarrespiratoria, buen sabor, estabilidad de fabricación y almacenamiento, y seguridad y tolerabilidad del paciente.

En algunas realizaciones, el contenido de isoformas del compuesto derivado de fenilaminopirimidina fabricado, más preferiblemente imatinib, se puede optimizar para determinar la estabilidad del fármaco y del producto farmacéutico, la disolución (en el caso de formulaciones de polvo seco o en suspensión) en la nariz y/o el pulmón, la tolerabilidad y

el sitio de acción (ya sea pulmón, tejido nasal/sinusal o regional).

Fabricación

- 5 En algunas realizaciones, el producto farmacéutico (PD, por sus siglas en inglés) imatinib incluye imatinib a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml en un tampón acuoso (citrato o fosfato pH = 4 a 8), más sales inorgánicas añadidas opcionales (NaCl y/o MgCl_2 y/o MgSO_4). En algunas realizaciones, el producto farmacéutico imatinib también incluye uno o más codisolventes (a modo de ejemplo no limitativo, etanol, propilenglicol y glicerina) y/o uno o más tensioactivos (por ejemplo, Tween 80, Tween 60, lecitina, cetilpiridinio y Tween 20). En algunas realizaciones, la formulación también incluye un agente de enmascaramiento del sabor (por ejemplo, sacarina sódica).

Para lograr concentraciones de imatinib superiores a 3 mg/ml, se describe el proceso de fabricación. En una realización, el proceso de fabricación incluye la disolución acuosa de imatinib a alta temperatura, seguida de la adición de un codisolvente y/o tensioactivo y/o sal, y el posterior enfriamiento a temperatura ambiente. En este proceso, el codisolvente y/o tensioactivo y/o sal añadidos estabilizan el imatinib disuelto a alta temperatura durante el proceso de enfriamiento y proporcionan una formulación de imatinib estable, de alta concentración y a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la temperatura de procesamiento es de 30 °C, 35 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 65 °C, 70 °C, 75 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 100 °C u otra temperatura aumentada habilitada por la presión. En algunas realizaciones, el proceso incluye la adición de tensioactivo y/o codisolvente y/o sal a la temperatura más alta o a una temperatura cada vez más baja a medida que se enfría la solución. En algunas realizaciones, la adición de tensioactivo y/o codisolvente y/o sal se produce de una vez o de forma incremental durante una temperatura mantenida o a medida que se enfría la solución. El tiempo durante el cual la solución se mantiene a la temperatura más elevada es de 0 minutos a 24 horas. El tiempo durante el cual la solución se enfría de la temperatura más elevada es de 0 minutos a 24 horas. En algunas realizaciones, la solución está protegida de la luz. En algunas realizaciones, la solución se rocía para eliminar o reducir la concentración de oxígeno. En algunas realizaciones, el espacio superior del recipiente de reacción incluye un gas inerte o una mezcla de gases inertes. Los gases inertes incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico de imatinib incluye uno o más codisolventes en el intervalo de concentración del 0 % al 100 % en una solución acuosa tamponada de otro modo. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico de imatinib incluye uno o más codisolventes a una concentración de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 %. Los codisolventes incluyen, pero sin limitación, etanol, glicerina o propilenglicol. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico de imatinib incluye uno o más tensioactivos en el intervalo de concentración del 0 % al 100 % en una solución acuosa tamponada de otro modo. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico de imatinib incluye uno o más tensioactivos a una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 %. Los tensioactivos incluyen, pero sin limitación, Tween 20, Tween 60, Tween 80, bromuro de cetilpiridinio o lecitina. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico imatinib incluye un tampón. En algunas realizaciones, el tampón incluye formas de sal y/o ácido de agentes tales como citrato, fosfato o formiato a una concentración entre 0 mM y 1000 mM. En algunas realizaciones, el tampón incluye formas de sal y/o ácido de agentes tales como citrato, fosfato o formiato a una concentración entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 50 mM. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico imatinib incluye una sal. En algunas realizaciones, la sal está presente en una concentración entre el 0 % y el 100 %. En algunas realizaciones, la sal está presente en una concentración entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 5 %. En algunas realizaciones, la sal es cloruro de sodio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio o cloruro de bario. En algunas realizaciones, se añade un agente edulcorante al producto farmacéutico de imatinib. En algunas realizaciones, el agente edulcorante es sacarina o una sal de la misma. En algunas realizaciones, el agente edulcorante está presente a una concentración de entre aproximadamente 0,01 mM y aproximadamente 10 mM. En algunas realización, el pH de la solución tamponada estará entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0.

En otra realización, el proceso de fabricación incluye la adición de un exceso de codisolvente y/o tensioactivo y/o catión a una solución acuosa de imatinib sobresaturada. Tras la disolución en la solución acuosa de exceso de codisolvente y/o tensioactivo y/o catión, la formulación se diluye para reducir las concentraciones de codisolvente y/o tensioactivo y/o catión dentro del intervalo de concentración generalmente reconocido como seguro y/o no tóxico y/o no irritable.

En algunas realizaciones, el proceso de fabricación es como se describe en los Ejemplos.

Administración

El compuesto derivado de fenilaminopirimidina, más preferiblemente imatinib como se divulga en el presente documento, se puede administrar en una dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para las patologías descritas anteriormente. En algunas realizaciones, por ejemplo, una dosis diaria en aerosol de imatinib en una formulación de compuesto de imatinib puede ser de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 6,6 mg de imatinib/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, por ejemplo, una dosis diaria en aerosol de compuesto de imatinib, derivado de fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa en una formulación de compuesto de imatinib, derivado de fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa puede ser de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 3,3 mg de compuesto de imatinib, derivado de

- fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis sería de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 463 mg de imatinib por dosis o hasta aproximadamente 0,280 mg a aproximadamente 1852 mg de imatinib al día. En algunas realizaciones, para la administración a una persona de 60 kg, el intervalo de dosis sería de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de imatinib por dosis o hasta aproximadamente 0,006 mg a aproximadamente 1200 mg de imatinib al día. La cantidad de compuesto activo administrada dependerá, por supuesto, del sujeto y de la patología que se esté tratando, la gravedad de la afección, la forma y el programa de administración, la ubicación de la enfermedad (por ejemplo, si se desea efectuar el suministro intranasal o de las vías respiratorias altas, el suministro faríngeo o laríngeo, el suministro bronquial, el suministro pulmonar y/o el suministro pulmonar con posterior absorción sistémica o del sistema nervioso central), y el criterio del médico prescriptor; por ejemplo, un intervalo de dosis probable para la administración en aerosol de imatinib en realizaciones preferidas, o en otras realizaciones de un compuesto derivado de fenilaminopirimidina o un inhibidor de la tirosina cinasa, sería de aproximadamente 0,28 a 1852 mg al día o de aproximadamente 0,001 a 1200 mg al día.
- Los inhibidores de las enzimas CYP reducen el metabolismo de imatinib, lo que produce niveles elevados en sangre y toxicidad asociada. Dado que muchos productos que afectan a las enzimas CYP son útiles para diferentes poblaciones de pacientes, sería beneficioso permitir su uso. Si bien la vía oral ya se encuentra en la dosis máxima permisible, cualquier inhibición de las enzimas descritas anteriormente eleva los niveles sanguíneos de imatinib y aumenta la tasa y la gravedad de los acontecimientos tóxicos descritos en el presente documento. Debido a que la inhalación oral y el suministro por inhalación intranasal de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden lograr niveles eficaces en el tejido pulmonar con mucho menos fármaco que el requerido por el producto oral, los niveles sanguíneos resultantes son significativamente más bajos y se eliminan las consecuencias asociadas con las propiedades inhibitorias de la enzima CYP descritas en el presente documento. Por lo tanto, permitir el uso de estos productos inhibidores de enzimas CYP actualmente está contraindicado con el medicamento oral.

La administración del compuesto derivado de fenilaminopirimidina, el nintedanib, se realiza mediante un nebulizador.

- Por lo tanto, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero sin reivindicarse, sólido, semisólidos, líquidos y en aerosol, tales como, por ejemplo, polvos, líquidos, suspensiones, complejos, liposomas, partículas o similares. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración a una dosis precisa. La forma farmacéutica unitaria también se puede ensamblar y envasar para proporcionar al paciente un suministro semanal o mensual y también puede incorporar otros compuestos tales como solución salina, agentes de enmascarado del sabor, excipientes farmacéuticos y otros principios activos o portadores.

- El compuesto derivado de fenilaminopirimidina, nintedanib según se reivindica, tal como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar solo o, más típicamente, junto con un portador, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de calcio, lactosa, sacarosa, glucosa y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH y similares (por ejemplo, ácido cítrico, ácido ascórbico, fosfato de sodio, fosfato de potasio, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares). Generalmente, dependiendo del modo de administración previsto, la formulación farmacéutica contendrá aproximadamente del 0,005 % al 95 %, preferentemente aproximadamente del 0,1 % al 50 % en peso de un compuesto de la invención. Los métodos actuales de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

- En una realización preferida, las composiciones adoptarán la forma de una forma farmacéutica unitaria tal como un vial que contiene un líquido, sólido para ser suspendido, polvo seco, liofilizado u otra composición y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con el principio activo, un diluyente, tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio o similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante, tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares.

- Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, prepararse por disolución, dispersión, etc., un compuesto activo como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Las soluciones a aerosolizar se pueden preparar en formas convencionales, ya sea en forma de soluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en líquido antes de la producción del aerosol y la inhalación. El porcentaje de compuesto activo que se encuentra en dichas composiciones de aerosol depende en gran medida de la naturaleza específica del mismo, así como de la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. Sin embargo, pueden emplearse porcentajes de principio activo del 0,01 % al 90 % en solución y podrán ser mayores si la composición es un sólido, que se diluirá posteriormente a los porcentajes anteriores. En algunas realizaciones, la composición comprenderá el 0,25 %-50,0 %

del agente activo en solución.

Las formulaciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se pueden separar en dos grupos: los de formulación simple y formulaciones complejas que enmascaran el sabor para mejorar la tolerabilidad, con un pH optimizado para la estabilidad y la tolerabilidad, una liberación inmediata o sostenida, y/o propiedades de mejora de la forma del área bajo la curva (ABC). Las formulaciones simples se pueden separar en tres grupos. 1. Las formulaciones simples pueden incluir formulaciones líquidas a base de agua para la nebulización. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones líquidas a base de agua pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, solo o con excipientes solubles en agua no encapsulantes. 2. Las formulaciones simples también pueden incluir formulaciones líquidas de base orgánica para la nebulización o el inhalador de dosis medida. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones líquidas de base orgánica pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o con excipientes solubles orgánicos no encapsulantes. 3. Las formulaciones simples también pueden incluir formulaciones de polvo seco para administración con un inhalador de polvo seco. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones en polvo seco pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, solo o con excipientes no encapsulantes solubles en agua o solubles en orgánicos con o sin un agente portador tal como lactosa. Además, las formulaciones complejas se pueden separar en cinco grupos. 1. Las formulaciones complejas pueden incluir formulaciones líquidas a base de agua para la nebulización. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones complejas líquidas a base de agua pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, encapsulado o en complejo con excipientes solubles en agua tales como lípidos, liposomas, ciclodextrinas, microencapsulaciones y emulsiones. 2. Las formulaciones complejas también pueden incluir formulaciones líquidas de base orgánica para la nebulización o el inhalador de dosis medida. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones complejas líquidas de base orgánica pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, encapsulado o en complejo con excipientes solubles en materia orgánica, tales como lípidos, microencapsulaciones y emulsiones de fase inversa a base de agua. 3. Las formulaciones complejas también pueden incluir formulaciones líquidas de base acuosa de baja solubilidad para nebulización. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones complejas líquidas de base acuosa de baja solubilidad pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como una nanosuspensión estable de baja solubilidad en agua sola o en complejos de excipientes de cocristal/coprecipitado, o mezclas con lípidos de baja solubilidad, tales como nanosuspensiones de lípidos. 4. Las formulaciones complejas también pueden incluir formulaciones líquidas de base orgánica de baja solubilidad para nebulización o inhalador de dosis medida. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones complejas líquidas de base orgánica de baja solubilidad pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como una nanosuspensión estable de bajo contenido orgánico sola o en complejos de excipientes de cocristal/coprecipitado, o mezclas con lípidos de baja solubilidad, tales como nanosuspensiones de lípidos. 5. Las formulaciones complejas también pueden incluir formulaciones de polvo seco para su administración usando un inhalador de polvo seco. A modo de ejemplo no limitativo, las formulaciones complejas de polvo seco pueden consistir en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en complejo seco de cocristal/coprecipitado/pulverización o mezcla con excipientes/sales poco solubles en agua en forma de polvo seco con o sin un agente portador tal como lactosa. En el presente documento se describen métodos específicos para la preparación de formulaciones simples y complejas.

Suministro en aerosol

Los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describen en el presente documento se administran preferentemente de forma directa como un aerosol a un sitio de patología pulmonar que incluye fibrosis pulmonar, cáncer o sitio de enfermedad resultante de una infección vírica activa, previa o latente. El aerosol también se puede administrar al compartimento pulmonar para su absorción en la vasculatura pulmonar para terapia o profilaxis de patologías extrapulmonares tales como enfermedades fibróticas del corazón, riñón, hígado, ojos o sitio quirúrgico, infección vírica, cáncer o suministro pulmonar o intranasal para enfermedad extrapulmonar o de cavidad extranasal resultante de una infección vírica activa, previa o latente asociada con el sistema nervioso central.

Existen varias tecnologías de dispositivos para suministrar productos en aerosol líquidos o en polvo seco. Generalmente, las formulaciones de polvo seco necesitan menos tiempo para la administración del fármaco, esfuerzos de desarrollo aún más prolongados y costosos. Por el contrario, históricamente, las formulaciones líquidas han sufrido tiempos de administración más prolongados, aunque tienen la ventaja de esfuerzos de desarrollo más cortos y menos costosos. Los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgados en el presente documento varían en solubilidad, son generalmente estables y tienen una variedad de sabores. En una realización de este tipo, los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del

mismo, son solubles en agua a un pH de 4 a pH 8, son estables en solución acuosa y tienen un sabor limitado o nulo. Tal derivado de fenilaminopirimidina incluye imatinib.

- 5 Por consiguiente, en una realización, una formulación particular del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento se combina con un dispositivo de aerosolización particular para proporcionar un aerosol para inhalación que está optimizado para la máxima deposición del fármaco en un sitio de infección, cáncer de pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, sitio pulmonar o intranasal para absorción sistémica para indicaciones extranasales y/o extrapulmonares, y máxima tolerabilidad. Los factores que se pueden optimizar incluyen solución o formulación de partículas sólidas, velocidad de suministro y tamaño y distribución de las partículas producidas por el dispositivo de aerosolización.

Tamaño y distribución de partículas

- 15 La distribución de las partículas en aerosol/tamaño de las gotitas se puede expresar en términos de:

- el diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD): el tamaño de gotita en el que la mitad de la masa del aerosol está contenida en gotas más pequeñas y la otra mitad en gotitas más grandes;
- el diámetro volumétrico medio (VMD);
- 20 el diámetro medio de la masa (MMD);
- la fracción de partículas finas (FPF): el porcentaje de partículas que tienen un diámetro $<5 \mu\text{m}$.

- Estas medidas se han usado para comparar el rendimiento *in vitro* de diferentes dispositivos inhaladores y combinaciones de fármacos. En general, cuanto mayor sea la fracción de partículas finas, mayor será la proporción de la dosis emitida que es probable que se deposite en el pulmón.

- Generalmente, las partículas inhaladas están sujetas a la deposición por uno de dos mecanismos: impactación, que suele predominar para las partículas más grandes, y sedimentación, que es frecuente para las partículas más pequeñas. La impactación tiene lugar cuando el impulso de una partícula inhalada es lo suficientemente grande como para que la partícula no siga la corriente de aire y encuentre una superficie fisiológica. Por el contrario, la sedimentación se produce principalmente en el pulmón profundo cuando partículas muy pequeñas que han viajado con la corriente de aire inhalado encuentran superficies fisiológicas como resultado de la difusión aleatoria dentro de la corriente de aire.

- 35 Para la administración pulmonar, se evitan las vías respiratorias altas en favor de las vías respiratorias medias y bajas. El suministro farmacológico pulmonar puede lograrse mediante la inhalación de un aerosol a través de la boca y la garganta. Las partículas que tienen un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) superior a aproximadamente 5 micrómetros generalmente no alcanzan el pulmón; en cambio, tienden a impactar en la parte posterior de la garganta y se tragan y posiblemente se absorban por vía oral. Las partículas que tienen diámetros de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros son lo suficientemente pequeñas como para alcanzar la región pulmonar superior a media (vías respiratorias conductoras), pero son demasiado grandes para alcanzar los alvéolos. Las partículas más pequeñas, es decir, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 micrómetros, son capaces de alcanzar la región alveolar. Las partículas que tienen diámetros inferiores a aproximadamente 0,5 micrómetros también se pueden depositar en la región alveolar por sedimentación, aunque se pueden exhalar partículas muy pequeñas. Las medidas del tamaño de partícula se pueden denominar diámetro volumétrico medio (VMD), diámetro medio de la masa (MMD) o MMAD. Estas mediciones se pueden realizar por impactación (MMD y MMAD) o por láser (VMD). Para partículas líquidas, VMD, MMD y MMAD pueden ser los mismos si se mantienen las condiciones ambientales, por ejemplo, la humedad estándar. Sin embargo, si no se mantiene la humedad, las determinaciones de MMD y MMAD serán menores que las de VMD debido a la deshidratación durante las mediciones del impactador. Para los fines de esta descripción, se considera que las mediciones de VMD, MMD y MMAD se realizan en condiciones estándar, de modo que las descripciones de VMD, MMD y MMAD serán comparables. De manera similar, las determinaciones del tamaño de partícula de polvo seco en MMD y MMAD también se consideran comparables.

- En algunas realizaciones, el tamaño de partícula del aerosol se optimiza para maximizar la deposición del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en el sitio de la patología pulmonar y/o la distribución extrapulmonar, sistémica o del sistema nervioso central, y para maximizar la tolerabilidad (o en el último caso, la absorción sistémica). El tamaño de partícula del aerosol se puede expresar en términos del diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD). Las partículas grandes (por ejemplo, MMAD $>5 \mu\text{m}$) pueden depositarse en las vías respiratorias altas porque son demasiado grandes para navegar por la curvatura de las vías respiratorias altas. Las partículas pequeñas (por ejemplo, MMAD $<2 \mu\text{m}$) pueden depositarse de forma deficiente en las vías respiratorias bajas y, por lo tanto, exhalarse, lo que proporciona una oportunidad adicional para la deposición en las vías respiratorias altas. Por lo tanto, puede producirse intolerancia (por ejemplo, tos y broncoespasmo) a partir de la deposición en las vías respiratorias altas tanto por el impacto de la inhalación de partículas grandes como por la sedimentación de partículas pequeñas durante la inhalación y la espiración repetidas. Por lo tanto, en una realización, se usa un tamaño de partícula óptimo (por ejemplo, MMAD = 2-5 μm) para maximizar la deposición en la parte media del pulmón y minimizar la intolerancia asociada con la deposición

en las vías respiratorias altas. Además, la generación de un tamaño de partícula definido con una desviación geométrica estándar (GSD) limitada puede optimizar la deposición y la tolerabilidad. La GSD estrecha limita la cantidad de partículas fuera del intervalo de tamaño de MMAD deseado. En una realización, se proporciona un aerosol que contiene divulgados en el presente documento que tiene un MMAD de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros con una GSD inferior o igual a aproximadamente 2,5 micrómetros. En otra realización, se proporciona un aerosol que tiene un MMAD de aproximadamente 2,8 micrómetros a aproximadamente 4,3 micrómetros con un GSD inferior o igual a 2 micrómetros. En otra realización, se proporciona un aerosol que tiene un MMAD de aproximadamente 2,5 micrómetros a aproximadamente 4,5 micrómetros con un GSD inferior o igual a 1,8 micrómetros.

En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que está destinado al suministro respiratorio (para distribución sistémica o local) se puede administrar como formulaciones acuosas, como suspensiones o soluciones en propulsores de hidrocarburos halogenados o como polvos secos. Las formulaciones acuosas pueden aerosolizarse mediante nebulizadores de líquidos que emplean atomización hidráulica o ultrasónica. Los sistemas basados en propulsores pueden usar inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI) adecuados.

La deposición pulmonar, como se usa en el presente documento, se refiere a la fracción de la dosis nominal de un principio farmacéutico activo (API) que está biodisponible en un sitio específico de actividad farmacológica tras la administración del agente a un paciente a través de una vía de suministro específica. Por ejemplo, una deposición pulmonar del 30 % significa que el 30 % del principio activo en el dispositivo de inhalación justo antes de la administración se deposita en el pulmón. Asimismo, una deposición pulmonar del 60 % significa que el 60 % del principio activo en el dispositivo de inhalación justo antes de la administración se deposita en el pulmón, y así sucesivamente. La deposición pulmonar se puede determinar mediante métodos de gammagrafía o deconvolución. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos y sistemas de inhalación para el tratamiento o profilaxis de una afección respiratoria en un paciente, que comprende administrar al paciente una dosis nominal de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina con un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos es un nebulizador de líquidos de alta eficiencia. En algunas realizaciones, se logra una deposición pulmonar de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina de al menos aproximadamente el 7 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 85 %, basándose en la dosis nominal de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina.

Hay dos métodos principales que se usan para medir la deposición de aerosoles en los pulmones. En primer lugar, la gammagrafía se realiza mediante el radiomarcaje del fármaco con una sustancia como el tecnecio 99m y el escaneo del sujeto después de la inhalación del fármaco. Esta técnica tiene la ventaja de poder cuantificar la proporción de aerosol inhalado por el paciente, así como la distribución regional en la vía respiratoria alta y los pulmones. En segundo lugar, dado que la mayor parte del fármaco depositado en las vías respiratorias bajas se absorberá en el torrente sanguíneo, se usan técnicas farmacocinéticas para medir la deposición pulmonar. Esta técnica puede evaluar la cantidad total de ICS que interactúa con el epitelio de las vías respiratorias y se absorbe de manera sistémica, pero perderá la pequeña porción que puede expectorarse o tragarse después de la limpieza mucociliar y no puede informar acerca de la distribución regional. Por lo tanto, la gammagrafía y los estudios farmacocinéticos se consideran en muchos casos complementarios.

En algunas realizaciones, la administración del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con un nebulizador de líquidos proporciona una GSD de la distribución del tamaño de gotita emitida aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm , de aproximadamente 1,2 μm a aproximadamente 2,0 μm , o de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,0 μm . En algunas realizaciones, el MMAD es de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 5 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μm o inferior a aproximadamente 5 μm . En algunas realizaciones, el VMD es de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 5 μm , o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 μm o menos de aproximadamente 5 μm .

La fracción de partículas finas (FPF) describe la eficiencia de un dispositivo de inhalación nebulizador. La FPF representa el porcentaje de la dosis de aerosol suministrada, o masa inhalada, con gotitas de diámetro inferior a 5,0 μm . Se considera que las gotitas inferiores a 5,0 μm de diámetro penetran en el pulmón. En algunas realizaciones, la administración de una inhalación de solución acuosa de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, con un nebulizador de líquidos proporciona una RDD de al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 % o al menos aproximadamente el 80 %.

La dosis suministrada (DD, por sus siglas en inglés) de fármaco a un paciente es la porción determinada de volumen de líquido que se llena en el nebulizador, es decir, el volumen de llenado, que se emite desde la boquilla del dispositivo. La diferencia entre la dosis nominal y la DD es la cantidad de volumen perdido principalmente por residuos, es decir, la cantidad de volumen de llenado que queda en el nebulizador después de la administración, o se pierde en forma de aerosol durante la espiración del aire del paciente y, por lo tanto, no se deposita en el cuerpo del paciente. En algunas realizaciones, la DD de las formulaciones nebulizadas descritas en el presente documento es de al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 % o al menos aproximadamente el 80 %.

La dosis suministrada respirable (RDD) es una expresión de la masa suministrada del fármaco contenida en las gotitas emitidas por un nebulizador que son lo suficientemente pequeñas como para alcanzar y depositarse en la superficie del epitelio del pulmón del paciente. La RDD se determina multiplicando la DD por la FPF.

En una realización, en el presente documento se describe una gotita acuosa que contiene un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en donde la gotita acuosa tiene un diámetro inferior a aproximadamente 5,0 μm . En algunas realizaciones, la gotita acuosa tiene un diámetro inferior a aproximadamente 5,0 μm , inferior a aproximadamente 4,5 μm , inferior a aproximadamente 4,0 μm , inferior a aproximadamente 3,5 μm , inferior a aproximadamente 3,0 μm , inferior a aproximadamente 2,5 μm , inferior a aproximadamente 2,0 μm , inferior a aproximadamente 1,5 μm , o inferior a aproximadamente 1,0 μm . En algunas realizaciones, la gotita acuosa comprende además uno o más codisolventes. En algunas realizaciones, el uno o más codisolventes se seleccionan de etanol y propilenglicol. En algunas realizaciones, la gotita acuosa comprende además un tampón. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón de citrato o un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, la gotita se produjo a partir de un nebulizador de líquidos y una solución acuosa de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la gotita acuosa se produjo a partir de una solución acuosa que tiene una concentración de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la gotita acuosa se produjo a partir de una solución acuosa que tiene una concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, entre aproximadamente 0,001 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml y una osmolalidad de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 100 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 400 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 2000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 3000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 4000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad es superior a aproximadamente 5000 mOsmol/kg.

También se describen aerosoles acuosos que comprenden una pluralidad de gotitas acuosas de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 30 % de las gotitas acuosas en el aerosol tienen un diámetro inferior a aproximadamente 5 μm . En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, o al menos aproximadamente 90 % de las gotitas acuosas en el aerosol tienen un diámetro inferior a aproximadamente 5 μm . En algunas realizaciones, los aerosoles acuosos se producen con un nebulizador de líquidos. En algunas realizaciones, los aerosoles acuosos se producen con un nebulizador de líquidos de alta eficiencia.

Nebulizador de líquidos

En una realización, se selecciona un nebulizador sobre la base de permitir la formación de un aerosol de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento que tiene un MMAD predominantemente entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, la cantidad suministrada de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, proporciona un efecto terapéutico para la patología pulmonar y/o la distribución extrapulmonar, sistémica, tisular o del sistema nervioso central.

Anteriormente, dos tipos de nebulizadores, de chorro y ultrasónico, han demostrado ser capaces de producir y administrar partículas de aerosol con tamaños entre 2 y 4 micrómetros. Se ha demostrado que estos tamaños de

partículas son óptimos para la deposición en las vías respiratorias medias. Sin embargo, a menos que se use una solución especialmente formulada, estos nebulizadores típicamente necesitan volúmenes más grandes para administrar una cantidad suficiente de fármaco para obtener un efecto terapéutico. Un nebulizador de chorro utiliza la rotura por presión de aire de una solución acuosa en gotitas de aerosol. Un nebulizador ultrasónico utiliza el cizallamiento de la solución acuosa por un cristal piezoeléctrico. Típicamente, sin embargo, los nebulizadores de chorro tienen solo un 10 % de eficacia en condiciones clínicas, mientras que el nebulizador ultrasónico tiene solo aproximadamente un 5 % de eficacia. La cantidad de fármaco depositado y absorbido en los pulmones es, por lo tanto, una fracción del 10 % a pesar de las grandes cantidades de fármaco que se colocan en el nebulizador. La cantidad de fármaco que se coloca en el nebulizador antes de la administración al mamífero generalmente se denomina "dosis nominal", o "dosis cargada". El volumen de solución que contiene la dosis nominal se denomina "volumen de llenado". Los tamaños de partículas más pequeños o las velocidades de inhalación lentas permiten la deposición pulmonar profunda. Tanto la deposición alveolar como en el pulmón medio puede ser deseable para esta invención dependiendo de la indicación, por ejemplo, deposición media y/o alveolar para fibrosis pulmonar y suministro sistémico. Se puede encontrar una divulgación de ejemplo de composiciones y métodos para el suministro de formulaciones con nebulizadores en, por ejemplo, el documento US 2006/0276483, incluyendo descripciones de técnicas, protocolos y caracterización del suministro de la administración de neblina en aerosol con un nebulizador de malla vibratoria.

Por consiguiente, en una realización, se usa un nebulizador de malla vibratoria para suministrar en realizaciones preferidas un aerosol del compuesto de imatinib como se divulga en el presente documento, o en otras realizaciones, un compuesto derivado de fenilaminopirimidina como se divulga en el presente documento. Un nebulizador de malla vibratoria comprende un recipiente de almacenamiento de líquido en contacto fluido con un diafragma y válvulas de inhalación y exhalación. En una realización, se ponen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 ml de la formulación de compuesto de imatinib (o en otra realización relacionada, de una formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa) en el recipiente de almacenamiento y el generador de aerosol se activa para producir aerosol atomizado de tamaños de partícula selectivamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, se ponen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 ml de la formulación de compuesto de imatinib (o en otra realización relacionada, de una formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina) en el recipiente de almacenamiento y el generador de aerosol se activa para producir aerosol atomizado de tamaños de partícula selectivamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, se ponen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 ml de la formulación de compuesto de imatinib (o en otra realización relacionada, de una formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina) en el recipiente de almacenamiento y el generador de aerosol se activa para producir aerosol atomizado de tamaños de partícula selectivamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, se ponen de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 ml de la formulación de compuesto de imatinib (o en otra realización relacionada, de una formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina) en el recipiente de almacenamiento y el generador de aerosol se activa para producir aerosol atomizado de tamaños de partícula selectivamente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 micrómetros. En una realización, se reemplaza aproximadamente el volumen de la formulación de compuesto de imatinib (o en otra realización relacionada, de una formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina) que se coloca originalmente en el recipiente de almacenamiento y el generador de aerosol para aumentar el tamaño de la dosis administrada.

En algunas realizaciones, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se divulga en el presente documento, se pone en un inhalador de nebulización de líquidos y se prepara en dosis para suministrar aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 6 ml produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros.

En algunas realizaciones, una formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, como se divulga en el presente documento, se pone en un inhalador de nebulización de líquidos y se prepara en dosis para suministrar aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 7 ml produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros.

A modo de ejemplo no limitativo, un compuesto nebulizado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede administrarse en la dosis suministrada respirable descrita en menos de aproximadamente 20 min, menos de aproximadamente 15 min, menos de aproximadamente 10 min, menos de aproximadamente 7 min, menos de aproximadamente 5 min, menos de aproximadamente 3 min, menos de aproximadamente 2 min, menos de aproximadamente 1 min, menos de aproximadamente 0,5 minutos, en menos de cinco respiraciones, en menos de cuatro respiraciones, en menos de tres respiraciones, en menos de dos respiraciones o en una respiración.

A modo de ejemplo no limitativo, un compuesto nebulizado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede administrarse en la dosis suministrada respirable descrita usando un nebulizador accionado por la respiración en menos de

aproximadamente 20 min, menos de aproximadamente 10 min, menos de aproximadamente 7 min, menos de aproximadamente 5 min, menos de aproximadamente 3 min, o menos de aproximadamente 2 min, menos de aproximadamente 1 min, menos de aproximadamente 0,5 minutos, en menos de cinco respiraciones, en menos de cuatro respiraciones, en menos de tres respiraciones, en menos de dos respiraciones o en una respiración.

5

A modo de ejemplo no limitativo, en otras circunstancias, un compuesto nebulizado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede lograr una mejor tolerabilidad y/o exhibir una característica de mejora de la forma del área bajo la curva (AUC) cuando se administra durante períodos de tiempo más prolongados. En estas condiciones, la dosis suministrada respirable descrita en más de aproximadamente 1 min, preferentemente más de aproximadamente 2 min, preferentemente más de aproximadamente 3 min, más preferentemente más de aproximadamente 5 min, más preferentemente más de aproximadamente 7 min, más preferentemente más de aproximadamente 10 min, y en algunos casos, lo más preferible de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 min.

10

15

Como se divulga en el presente documento, se proporciona una composición de formulación de compuesto derivado de fenilaminopirimidina que comprende una solución acuosa del compuesto de imatinib que tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente pH 8,0 donde el compuesto de imatinib está presente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de imatinib o sal del mismo. En determinadas realizaciones diferentes, la formulación de compuesto de imatinib se proporciona como una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, comprendiendo la solución un compuesto de imatinib a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de imatinib, o sal del mismo; y tampón de citrato o tampón de fosfato a una concentración de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM. En determinadas realizaciones diferentes, la formulación de compuesto de imatinib se proporciona como una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, comprendiendo la solución un compuesto de imatinib a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de sal de fosfato de imatinib; y, opcionalmente, un tampón de citrato o tampón de fosfato a una concentración de aproximadamente 0 mM a aproximadamente 50 mM. En determinadas realizaciones diferentes, la formulación de compuesto de imatinib se proporciona como una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, comprendiendo la solución un compuesto de imatinib a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de imatinib; y un tampón que tiene una pKa entre 4,7 y 6,8 y que está presente a una concentración suficiente para mantener o mantener después de la valoración con ácido o base un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 durante un período de tiempo suficiente para permitir el almacenamiento durante la vida útil del producto comercializable. En determinadas realizaciones diferentes, la formulación de compuesto de imatinib se proporciona como una solución acuosa que tiene un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, comprendiendo la solución un compuesto de imatinib a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml de sal de fosfato de imatinib; y, opcionalmente, un tampón que tiene una pKa entre 4,7 y 6,8 y que está presente a una concentración suficiente para mantener o mantener después de la valoración con ácido o base un pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0 durante un período de tiempo suficiente para permitir el almacenamiento durante la vida útil del producto comercializable.

20

25

30

35

40

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: imatinib; agua; tampón de fosfato o tampón de citrato; y, opcionalmente, cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En otras realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: sal de fosfato de imatinib; agua y, opcionalmente, cloruro de sodio o cloruro de magnesio. En otras realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que incluye: imatinib; agua; un tampón; y al menos un ingrediente adicional seleccionado de cloruro de sodio, cloruro de magnesio, etanol, propilenglicol, glicerol, polisorbato 80 y bromuro (o cloruro) de cetilpiridinio. En algunas realizaciones, el tampón es tampón de fosfato. En otras realizaciones, el tampón es tampón de citrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de 1 mg a 500 mg de imatinib, por ejemplo, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 37,5 mg, 75 mg, 100 mg, 115 mg, 150 mg, 190 mg, 220 mg o 500 mg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye de 0,001 mg a 200 mg de imatinib, o sal del mismo, por ejemplo, 0,001 mg, 0,005 mg, 0,01 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la composición farmacéutica en el presente documento se describe entre aproximadamente 50 mOsmo/kg y 6000 mOsmo/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la composición farmacéutica en el presente documento se describe entre aproximadamente 50 mOsmo/kg y 5000 mOsmo/kg. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye opcionalmente sacarina (por ejemplo, sal de sodio). En algunas realizaciones, tal composición farmacéutica se coloca en un inhalador de nebulización de líquidos para suministrar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 ml, produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, tal composición farmacéutica se coloca en un inhalador de nebulización de líquidos para suministrar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 6 ml, produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, tal composición farmacéutica se coloca en un inhalador de nebulización de líquidos para suministrar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 ml, produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, tal

45

50

55

60

65

composición farmacéutica se coloca en un inhalador de nebulización de líquidos para suministrar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de una solución de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 7 ml, produciéndose tamaños de partícula de MMAD de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, tal composición farmacéutica nebulizada puede suministrar entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 25 mg de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina en partículas de aerosol con un MMAD de entre 1 y 5 micrómetros en cada respiración inhalada. En algunas realizaciones, tal composición farmacéutica nebulizada puede suministrar entre aproximadamente 0,0001 mg y aproximadamente 200 mg de imatinib o derivado de fenilaminopirimidina en partículas de aerosol con un MMAD de entre 1 y 5 micrómetros en cada respiración inhalada. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 1 mg de imatinib, un derivado de fenilaminopirimidina, u otro inhibidor de tirosina cinasa suministrado en 10 respiraciones, por lo que al menos el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 0,05 mg de imatinib, un derivado de fenilaminopirimidina, u otro inhibidor de tirosina cinasa. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 15 respiraciones por minuto durante 10 minutos, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 0,0033 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, suministrado en 20 respiraciones por minuto durante 20 minutos, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 0,00125 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 10 respiraciones durante 1 minuto, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 10 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 10 respiraciones durante 1 minuto, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 10 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 15 respiraciones por minuto durante 10 minutos, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 0,67 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de otro ejemplo no limitativo, se suministrarán en cada respiración 200 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 20 respiraciones por minuto durante 20 minutos, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 0,25 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 20 mg de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina, u otro inhibidor de tirosina cinasa, suministrado en 10 respiraciones durante 1 minuto, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, 1 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, se suministrarán en cada respiración 20 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado en 15 respiraciones por minuto durante 10 minutos, por lo que el 50 % de las partículas inhaladas se encuentran entre 1 y 5 micrómetros, aproximadamente 0,067 mg de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

En algunas realizaciones, un compuesto nebulizado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede suministrarse en la dosis suministrada respirable descrita en menos de aproximadamente 20 min, menos de aproximadamente 10 min, menos de aproximadamente 7 min, menos de aproximadamente 5 min, menos de aproximadamente 3 min, menos de aproximadamente 2 min, menos de 1 min, menos de 0,5 min, en cinco respiraciones, en cuatro respiraciones, en tres respiraciones, en dos respiraciones o en una respiración.

Para sistemas acuosos y otros líquidos no presurizados, están disponibles una variedad de nebulizadores (incluyendo nebulizadores de pequeño volumen) para aerosolizar las formulaciones. Los nebulizadores accionados por compresor incorporan tecnología de chorro y usan aire comprimido para generar el aerosol líquido. Dichos dispositivos están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Healthdyne Technologies, Inc.; Invacare, Inc.; Mountain Medical Equipment, Inc.; Pari Respiratory, Inc.; Mada Medical, Inc.; Puritan-Bennet; Schuco, Inc.; DeVilbiss Health Care, Inc.; y Hospitak, Inc. Los nebulizadores ultrasónicos se basan en energía mecánica en forma de vibración de un cristal piezoeléctrico para generar gotitas de líquido respirable y están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Omron Healthcare, Inc., Boehringer Ingelheim y DeVilbiss Health Care, Inc. Los nebulizadores de malla vibratoria se basan en pulsos piezoeléctricos o mecánicos para generar gotitas de líquido respirable. Se describen otros ejemplos de nebulizadores para su uso con imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo descrito en el presente documento en las Patentes de EE. UU. N.º 4.268.460; 4.253.468; 4.046.146; 3.826.255; 4.649.911; 4.510.929; 4.624.251; 5.164.740; 5.586.550; 5.758.637; 6.644.304; 6.338.443; 5.906.202; 5.934.272; 5.960.792; 5.971.951; 6.070.575; 6.192.876; 6.230.706; 6.349.719; 6.367.470; 6.543.442; 6.584.971; 6.601.581; 4.263.907; 5.709.202; 5.823.179; 6.192.876; 6.644.304; 5.549.102; 6.083.922; 6.161.536; 6.264.922; 6.557.549; y 6.612.303.

Cualquier nebulizador de inhalación conocido adecuado para proporcionar el suministro de un medicamento como se describe en el presente documento puede usarse en las diversas realizaciones y métodos descritos en el presente documento. Dichos nebulizadores incluyen, por ejemplo, nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, nebulizadores de membrana pulsante, nebulizadores de malla o placa vibratoria con múltiples aberturas, y nebulizadores que comprenden un generador de vibración y una cámara acuosa (por ejemplo, Pari eFlow®). Los nebulizadores disponibles comercialmente adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir Aeroneb®, MicroAir®, Aeroneb® Pro, y Aeroneb® Go, Aeroneb® Solo, Aeroneb® Solo/Idehaler combination, Aeroneb® Solo or Go Idehaler-Pocket® combination, PARI LC-Plus®, PARI LC-Star®, PARI Sprint®, eFlow y eFlow Rapid®, Pari Boy® N y Pari Duraneb® (PARI, GmbH), MicroAir® (Omron Healthcare, Inc.), Halolite® (Profile Therapeutics Inc.), Respimat® (Boehringer Ingelheim), Aerodose® (Aerogen, Inc, Mountain View, CA), Omron Elite® (Omron Healthcare, Inc.), Omron Microair® (Omron Healthcare, Inc.), Mabismist II® (Mabis Healthcare, Inc.), Lumiscope® 6610, (The Lumiscope Company, Inc.), Airsep Mystique®, (AirSep Corporation), Acorn-1 y Acorn-II (Vital Signs, Inc.), Aquatower® (Medical Industries America), Ava-Neb® (Hudson Respiratory Care Incorporated), Cirrus® (Intersurgical Incorporated), Dart® (Professional Medical Products), Devilbiss® Pulmo Aide (DeVilbiss Corp.), Downdraft® (Marquest), Fan Jet® (Marquest), MB-5 (Mefar), Misty Neb® (Baxter), Salter 8900 (Salter Labs), Sidestream® (Medic-Aid), Updraft-II® (Hudson Respiratory Care), Whisper Jet® (Marquest Medical Products), Aiolos® (Aiolos Medicnnsk Teknik), Inspiron® (Intertech Resources, Inc.), Optimist® (Unomedical Inc.), Prodomo®, Spira® (Respiratory Care Center), AERx® y AERx Essence™ (Aradigm), Respigard II®, Sonik® LDI Nebulizer (Evit Labs), Swirler W Radioaerosol System (AMICI, Inc.), Maquet SUN 145 ultrasónico, Schill ultrasónico, compare and compare Elite de Omron, Monaghan AeroEclipse BAN, Transneb, DeVilbiss 800, AerovectRx, Porta-Neb®, Freeway Freedom™, Sidestream, Ventstream e I-neb producido por Philips, Inc. A modo de ejemplo no limitativo adicional, la Patente de EE. UU. N.º 6.196.219.

Cualquiera de estos nebulizadores y otros conocidos adecuados para proporcionar el suministro de un medicamento acuoso por inhalación como se describe en el presente documento puede usarse en las diversas realizaciones y métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los nebulizadores están disponibles en, por ejemplo, Pari GmbH (Stamberg, Alemania), DeVilbiss Healthcare (Heston, Middlesex, Reino Unido), Healthdyne, Vital Signs, Baxter, Allied Health Care, Invacare, Hudson, Omron, Bredmed, AirSep, Lumiscope, Medisana, Siemens, Aerogen, Mountain Medical, Aerosol Medical Ltd. (Colchester, Essex, Reino Unido), AFP Medical (Rugby, Warwickshire, Reino Unido), Bard Ltd. (Sunderland, Reino Unido), Carri-Med Ltd. (Dorking, Reino Unido), Plaem Nuiva (Brescia, Italia), Henleys Medical Supplies (Londres, Reino Unido), Intersurgical (Berkshire, Reino Unido), Lifecare Hospital Supplies (Leies, Reino Unido), Medic-Aid Ltd. (West Sussex, Reino Unido), Medix Ltd. (Essex, Reino Unido), Sinclair Medical Ltd. (Surrey, Reino Unido), y muchos otros.

Otros nebulizadores adecuados para su uso en los métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden incluir, pero sin limitación, nebulizadores de chorro (opcionalmente comercializados con compresores), nebulizadores ultrasónicos y otros. Los nebulizadores de chorro ilustrativos para su uso en el presente documento pueden incluir Pari LC plus/ProNeb, Pari LC plus/ProNeb Turbo, Pari LCPlus/Dura Neb 1000 & 2000 Pari LC plus/Walkhaler, Pari LC plus/Pari Master, Pari LC star, sistema nebulizador portátil Omron CompAir XL (NE-C18 y nebulizador desechable JetAir), sistema nebulizador Omron compare Elite Compressor (NE-C21 y nebulizador reutilizable Elite Air, nebulizador Pari LC Plus o Pari LC Star con compresor Proneb Ultra, Pulmo-aide, Pulmo-aide LT, Pulmo-aide traveler, Invacare Passport, Inspiration Healthdyne 626, Pulmo-Neb Traveler, DeVilbiss 646, Whisper Jet, AcornII, Misty-Neb, Allied aerosol, Schuco Home Care, Lexan Plasic Pocet Neb, SideStream Hand Held Neb, Mobil Mist, Up-Draft, Up-DraftII, T Up-Draft, ISO-NEB, Ava-Neb, Micro Mist y PulmoMate.

Los nebulizadores ultrasónicos de ejemplo adecuados para proporcionar el suministro de un medicamento como se describe en el presente documento pueden incluir MicroAir, UltraAir, Siemens Ultra Nebulizer 145, CompAir, Pulmosonic, Scout, 5003 Ultrasonic Neb, 5110 Ultrasonic Neb, nebulizador ultrasónico 5004 Desk, Mystique Ultrasonic, nebulizador ultrasónico de Lumiscope, nebulizador ultrasónico Medisana, nebulizador ultrasónico Microstat y nebulizador ultrasónico Mabismist Hand Held. Otros nebulizadores para su uso en el presente documento incluyen 5000 Electromagnetic Neb, 5001 Electromagnetic Neb 5002 Rotary Piston Neb, nebulizador Lumineb I Piston 5500, sistema de nebulizador portátil Aeroneb, inhalador Aerodose y nebulizador accionado por la respiración AeroEclipse. Se describen nebulizadores de ejemplo que comprenden una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas por R. Dhand in New Nebuliser Technology-Aerosol Generation by Using a Vibrating Mesh or Plate with Multiple Apertures, Long-Term Healthcare Strategies 2003, (julio de 2003), pág. 1-4 y Respiratory Care, 47: 1406-1416 (2002).

Los nebulizadores adicionales adecuados para su uso en la presente invención descrita incluyen nebulizadores que comprenden un generador de vibraciones y una cámara acuosa. Dichos nebulizadores se comercializan como, por ejemplo, Pari eFlow, y se describen en las Patentes de EE. UU. N.º 6.962.151, 5.518.179, 5.261.601 y 5.152.456.

Los parámetros usados en la nebulización, tal como caudal, tamaño de la membrana de malla, tamaño de la cámara de inhalación de aerosol, tamaño y materiales de la máscara, válvulas y fuente de energía pueden variar según corresponda para proporcionar el suministro de un medicamento como se describe en el presente documento para maximizar su uso con diferentes tipos y mezclas acuosas de inhalación.

En algunas realizaciones, la solución del fármaco se forma antes de que el paciente use el nebulizador. En otras realizaciones, el fármaco se almacena en el nebulizador en forma líquida, que puede incluir una suspensión, solución

o similar. En otras realizaciones, el fármaco se almacena en el nebulizador en forma sólida. En este caso, la solución se mezcla tras la activación del nebulizador, tal como se describen en la Patente de EE. UU. N.º 6.427.682 y la Publicación PCT N.º WO 03/035030.

- 5 En estos nebulizadores, el fármaco sólido, combinado opcionalmente con excipientes para formar una composición sólida, se almacena en un compartimento separado de un disolvente líquido.

El disolvente líquido es capaz de disolver la composición sólida para formar una composición líquida, que se puede aerosolizar e inhalar. Dicha capacidad es, entre otros factores, una función de la cantidad seleccionada y, potencialmente, de la composición del líquido. Para permitir un manejo sencillo y una dosificación reproducible, el líquido acuoso estéril puede disolver la composición sólida en un corto período de tiempo, posiblemente bajo agitación suave. En algunas realizaciones, el líquido final está listo para su uso después de no más de aproximadamente 30 segundos. En algunos casos, la composición sólida se disuelve en aproximadamente 20 segundos, y de manera ventajosa, en aproximadamente 10 segundos. Como se usa en el presente documento, los términos "disuelto(s)", "disolver" y "disolución" se refieren a la desintegración de la composición sólida y la liberación, es decir, la disolución, del principio activo. Como resultado de la disolución de la composición sólida con el disolvente líquido, se forma una composición líquida en la que el compuesto activo está contenido en estado disuelto. Como se usa en el presente documento, el compuesto activo está en estado disuelto cuando se disuelve al menos aproximadamente el 90 % en peso, y más preferentemente cuando se disuelve al menos aproximadamente el 95 % en peso.

En lo que respecta al diseño básico de nebulizador de compartimentos separados, depende principalmente de la aplicación específica, si es más útil alojar el líquido acuoso y la composición sólida dentro de cámaras separadas del mismo recipiente o envase primario, o si deben proporcionarse en recipientes separados. Si se usan recipientes separados, estos se proporcionan como un conjunto dentro del mismo envase secundario. El uso de recipientes separados es especialmente preferido para nebulizadores que contienen dos o más dosis del compuesto activo. No hay límite para el número total de recipientes proporcionados en un kit multidosis. En una realización, la composición sólida se proporciona como dosis unitarias dentro de múltiples recipientes o dentro de múltiples cámaras de un recipiente, mientras que el disolvente líquido se proporciona dentro de una cámara o recipiente. En este caso, un diseño favorable proporciona el líquido en un dispensador de dosis medida, que puede consistir en una botella de vidrio o plástico cerrada con un dispositivo de dispensación, tal como una bomba mecánica para medir el líquido. Por ejemplo, una actuación del mecanismo de bombeo puede dispensar la cantidad exacta de líquido para disolver una unidad de dosis de la composición sólida.

En otra realización de nebulizadores de compartimentos separados de múltiples dosis, tanto la composición sólida como el disolvente líquido se proporcionan como dosis unitarias coincidentes dentro de múltiples recipientes o dentro de múltiples cámaras de un recipiente. Por ejemplo, se pueden usar recipientes de dos cámaras para contener una unidad de la composición sólida en una de las cámaras y una unidad de líquido en la otra. Como se usa en el presente documento, una unidad se define por la cantidad de fármaco presente en la composición sólida, que es una dosis unitaria. Sin embargo, dichos recipientes de dos cámaras también se pueden usar de forma ventajosa para nebulizadores que contienen solo una dosis única de fármaco.

En una realización de un nebulizador de compartimentos separados, se usa un blíster que tiene dos blísteres, representando los blísteres las cámaras para contener la composición sólida y el disolvente líquido en cantidades coincidentes para preparar una unidad de dosis de la composición líquida final. Como se usa en el presente documento, un blíster representa una unidad de envasado primario termoformada o formada a presión, que probablemente comprende un material de envasado polimérico que opcionalmente incluye una lámina metálica, tal como aluminio. El blíster puede tener una forma que permita dispensar fácilmente el contenido. Por ejemplo, un lado del envase puede ser cónico o tener una porción o región cónica a través de la cual el contenido se puede dispensar en otro recipiente al abrir el blíster en el extremo cónico. El extremo cónico puede representar una punta.

En algunas realizaciones, las dos cámaras del blíster están conectadas por un canal, estando adaptado el canal para dirigir el fluido desde el blíster que contiene el disolvente líquido al blíster que contiene la composición sólida. Durante el almacenamiento, el canal está cerrado con un sello. En este sentido, un sello es cualquier estructura que evita que el disolvente líquido entre en contacto con la composición sólida. El sello es preferentemente rompible o extraíble; romper o quitar el sello cuando se va a usar el nebulizador permitirá que el disolvente líquido entre en la otra cámara y disuelva la composición sólida. El proceso de disolución puede mejorarse agitando el blíster. Por lo tanto, se obtiene la composición líquida final para inhalación, estando el líquido presente en una o ambas cámaras del blíster conectadas por el canal, dependiendo de cómo se sujete el blíster.

De acuerdo con otra realización, una de las cámaras, preferentemente la que está más cerca de la parte cónica del blíster, se comunica con un segundo canal, extendiéndose el canal desde la cámara hasta una posición distal de la parte cónica. Durante el almacenamiento, este segundo canal no se comunica con el exterior del envase, sino que se cierra de forma hermética. Opcionalmente, el extremo distal del segundo canal está cerrado por un tapón o cierre rompible o extraíble, que puede ser, por ejemplo, un tapón de rosca, un tapón desprendible o un tapón recortable.

En una realización, se usa un vial o recipiente que tiene dos compartimentos, representando el compartimento las

cámaras para contener la composición sólida y el disolvente líquido en cantidades coincidentes para preparar una unidad de dosis de la composición líquida final. La composición líquida y un segundo disolvente líquido pueden estar contenidos en cantidades coincidentes para preparar una unidad de dosis de la composición líquida final (a modo de ejemplo no limitativo, en casos donde dos excipientes solubles o el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y el excipiente son inestables para el almacenamiento, pero se desea que estén en la misma mezcla para la administración.

En algunas realizaciones, los dos compartimentos están separados físicamente pero en comunicación de fluido, tal como cuando el vial o el recipiente están conectados por un canal o una barrera rompible, estando adaptado el canal o la barrera rompible para dirigir el fluido entre los dos compartimentos para permitir la mezcla antes de la administración. Durante el almacenamiento, el canal está cerrado con un sello o la barrera rompible intacta. En este sentido, un sello es cualquier estructura que evita la mezcla del contenido en los dos compartimentos. El sello es preferentemente rompible o extraíble; romper o quitar el sello cuando se va a usar el nebulizador permitirá que el disolvente líquido entre en la otra cámara y disuelva la composición sólida, o, en el caso de dos líquidos, permitirá la mezcla. El proceso de disolución o mezcla puede mejorarse agitando el recipiente. Por lo tanto, se obtiene la composición líquida final para inhalación, estando el líquido presente en una o ambas cámaras del blíster conectadas por el canal o la barrera rompible, dependiendo de cómo se sujete el blíster.

En una realización, el líquido a usar en un nebulizador de compartimento separado es un líquido acuoso, que se define en el presente documento como un líquido cuyo componente mayoritario es el agua. El líquido no consiste necesariamente solo en agua; sin embargo, en una realización es agua purificada. En otra realización, el líquido contiene otros componentes o sustancias, preferentemente otros componentes líquidos, pero posiblemente también sólidos disueltos. Los componentes líquidos distintos del agua que pueden ser útiles incluyen propilenglicol, glicerol y polietilenglicol. Una de las razones para incorporar un compuesto sólido como soluto es que dicho compuesto es deseable en la composición líquida final, pero es incompatible con la composición sólida o con un componente de la misma, tal como el principio activo.

Otra característica deseable del disolvente líquido es que sea estéril. Un líquido acuoso estaría sujeto al riesgo de una contaminación y crecimiento microbiológicos considerables si no se tomaran medidas para garantizar la esterilidad. Con el fin de proporcionar un líquido sustancialmente estéril, se puede incorporar una cantidad eficaz de un agente antimicrobiano o conservante aceptable o se puede esterilizar el líquido antes de proporcionarlo y cerrarlo herméticamente. En una realización, el líquido es un líquido esterilizado sin conservantes y proporcionado en un recipiente hermético adecuado. Sin embargo, de acuerdo con otra realización en la que el nebulizador contiene múltiples dosis del compuesto activo, el líquido puede suministrarse en un recipiente multidosis, tal como un dispensador de dosis medida, y puede necesitar un conservante para evitar la contaminación microbiana después del primer uso.

Nebulizadores de líquidos de alta eficiencia

Los nebulizadores de líquidos de alta eficiencia son dispositivos de inhalación que están adaptados para suministrar una gran fracción de una dosis cargada a un paciente. Algunos nebulizadores de líquidos de alta eficiencia utilizan membranas microperforadas. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia también usa una o más membranas microperforadas que vibran de forma activa o pasiva. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia contiene una o más membranas oscilantes. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia contiene una malla o placa vibratoria con múltiples aberturas y, opcionalmente, un generador de vibración con una cámara de mezcla de aerosol. En algunas de dichas realizaciones, la cámara de mezcla funciona para recoger (u organizar) el aerosol del generador de aerosol. En algunas realizaciones, también se usa una válvula de inhalación para permitir la entrada de aire ambiental en la cámara de mezcla durante una fase de inhalación y se cierra para evitar el escape del aerosol de la cámara de mezcla durante una fase de exhalación. En algunas de dichas realizaciones, la válvula de exhalación está dispuesta en una boquilla que está montada de manera desmontable en la cámara de mezcla y a través de la cual el paciente inhala el aerosol de la cámara de mezcla. En aún algunas otras realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia contiene una membrana pulsante. En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia está en funcionamiento continuo.

En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia contiene una membrana microperforada vibratoria de boquillas cónicas contra un líquido a granel que generará una columna de gotitas sin necesidad de gas comprimido. En estas realizaciones, una solución en el nebulizador de membrana microperforada está en contacto con una membrana, cuyo lado opuesto está abierto al aire. La membrana está perforada por un gran número de orificios de boquilla de una cabeza atomizadora. Se crea un aerosol cuando una presión acústica alterna en la solución se acumula en las proximidades de la membrana, lo que provoca que el fluido en el lado líquido de la membrana se emita a través de las boquillas en forma de gotitas de tamaño uniforme.

Algunas realizaciones de los nebulizadores de líquidos de alta eficiencia usan membranas de boquilla pasivas y un transductor piezoeléctrico separado que están en contacto con la solución. Por el contrario, algunos nebulizadores líquidos de alta eficiencia emplean una membrana de boquilla activa, que usan la presión acústica en el nebulizador para generar gotitas muy finas de solución a través de la vibración de alta frecuencia de la membrana de la boquilla.

- Algunos nebulizadores líquidos de alta eficiencia contienen un sistema resonante. En algunos de dichos nebulizadores de líquidos de alta eficiencia, la membrana se impulsa por una frecuencia para la cual la amplitud del movimiento vibratorio en el centro de la membrana es particularmente grande, dando como resultado una presión acústica enfocada en la vecindad de la boquilla; la frecuencia de resonancia puede ser de aproximadamente 100 kHz. Se usa un montaje flexible para mantener al mínimo la pérdida no deseada de energía vibratoria en el entorno mecánico del cabezal atomizador. En algunas realizaciones, la membrana vibratoria del nebulizador de líquido de alta eficiencia puede estar hecha de una aleación de níquel y paladio mediante electroformación.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (i) logra una deposición pulmonar de al menos el aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 6 %, al menos aproximadamente el 7 %, al menos aproximadamente el 8 %, al menos aproximadamente el 9 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 % o al menos aproximadamente 85 %, basándose en la dosis nominal del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, administrado al mamífero.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (ii) proporciona una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución administrada con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm , aproximadamente 1,2 μm a aproximadamente 2,5 μm , aproximadamente 1,3 μm a aproximadamente 2,0 μm , al menos aproximadamente 1,4 μm a aproximadamente 1,9 μm , al menos aproximadamente 1,5 μm a aproximadamente 1,9 μm , aproximadamente 1,5 μm , aproximadamente 1,7 μm o aproximadamente 1,9 μm .
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (iii) proporciona un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) de tamaño de gotita de la solución emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 μm o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,0 μm . En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (iii) proporciona un diámetro volumétrico medio (VMD) de 1 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 μm o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,0 μm . En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (iii) proporciona un diámetro medio de la masa (MMD) de 1 μm a aproximadamente 5 μm , de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 μm o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,0 μm .
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (iv) proporciona una fracción de partículas finas (FPF= % ≤ 5 micrómetros) de gotitas emitidas desde el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, o al menos aproximadamente 90 %.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (v) proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min, al menos 0,2 ml/min, al menos 0,3 ml/min, al menos 0,4 ml/min, al menos 0,5 ml/min, al menos 0,6 ml/min, al menos 0,8 ml/min o al menos 1,0 ml/min.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia (vi) suministra al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, o al menos aproximadamente 80 % del volumen de llenado al mamífero.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia proporciona una RDD de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 6 %, al menos aproximadamente el 7 %, al menos aproximadamente el 8 %, al menos aproximadamente el 9 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 15 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 35 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 45 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 55 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 65 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente 85 %.
- En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia se caracteriza por proporcionar uno o más de (i), (ii), (iii), (iv), (v) o (vi). En algunas realizaciones, el nebulizador de líquidos de alta eficiencia se caracteriza por proporcionar al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco o cada uno de (i), (ii), (iii)

(iv), (v) o (vi).

Se divulgan características adicionales de un nebulizador de líquidos de alta eficiencia con membranas perforadas en las Pat. de EE. UU. N.º 6.962.151, 5.152.456, 5.261.601 y 5.518.179, US 6.983.747. Otras realizaciones de los nebulizadores de líquidos de alta eficiencia contienen membranas oscilantes. Se divulgan características de estos nebulizadores de líquidos de alta eficiencia en los documentos 7.252.085; 7.059.320; 6.983.747.

Los nebulizadores de líquidos de alta eficiencia comerciales están disponibles en: PARI (Alemania) con el nombre comercial eFlow●; Nektar Therapeutics (San Carlos, CA) con los nombres comerciales AeroNeb● Go y AeroNeb● Pro, y AeroNeb● Solo, Respironics (Murrysville, CA) con los nombres comerciales I-Neb●, Omron (Bannockburn, IL) con el nombre comercial Micro-Air●, y Activaero (Alemania) con el nombre comercial Akita●. También están disponibles nebulizadores de alta eficiencia comerciales en Aerogen (Galaway, Irlanda) que utilizan la tecnología de nebulizador OnQ●.

15 Inhalador de dosis medida (MDI)

Un inhalador impulsado por propulsor (pMDI) libera una dosis medida de medicamento en cada activación. El medicamento se formula como una suspensión o solución de un fármaco en un propulsor adecuado, tal como un hidrocarburo halogenado. Los pMDI se describen, por ejemplo, en Newman, S. P., *Aerosols and the Lung*, Clarke et al., eds., págs. 197-224 (Butterworths, Londres, Inglaterra, 1984).

En algunas realizaciones, el tamaño de partícula de la sustancia farmacológica en un MDI puede elegirse de forma óptima. En algunas realizaciones, las partículas de principio activo tienen diámetros inferiores a aproximadamente 50 micrómetros. En algunas realizaciones, las partículas tienen diámetros inferiores a aproximadamente 10 micrómetros. En algunas realizaciones, las partículas tienen diámetros de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros. En algunas realizaciones, las partículas tienen diámetros inferiores a aproximadamente 1 micrómetro. En una realización ventajosa, las partículas tienen diámetros de aproximadamente 2 micrómetros a aproximadamente 5 micrómetros.

A modo de ejemplo no limitativo, los inhaladores de dosis medida (MDI), el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgados en el presente documento se preparan en dosificaciones para suministrar de aproximadamente 34 µg a aproximadamente 463 mg de una formulación que cumple con los requisitos del MDI. El compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento puede ser soluble en el propulsor, soluble en el propulsor más un codisolvente (a modo de ejemplo no limitativo, etanol), soluble en el propulsor más un resto adicional que promueva una mayor solubilidad (a modo de ejemplo no limitativo, glicerol o fosfolípido), o como una suspensión estable o micronizada, secada por pulverización o nanosuspensión.

A modo de ejemplo no limitativo, un compuesto de dosis medida de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede administrarse en la dosis suministrada respirable descrita en 10 o menos inhalaciones, o en 8 o menos inhalaciones, o en 6 o menos inhalaciones, o en 4 o menos inhalaciones, o en 2 o menos inhalaciones.

Los propulsores para su uso con los MDI pueden ser cualquier propulsor conocido en la materia. Los ejemplos de propulsores incluyen clorofluorocarbonos (CFC) tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano y diclorotetrafluoroetano; hidrofluoroalcanos (HFA); y dióxido de carbono. Puede ser ventajoso el uso de HFA en lugar de CFC debido a las preocupaciones ambientales asociadas con el uso de CFC. Los ejemplos de preparaciones de aerosol medicinal que contienen HFA se presentan en las Patentes de EE. UU. N.º 6.585.958; 2.868.691 y 3.014. 844. En algunas realizaciones, se mezcla un codisolvente con el propulsor para facilitar la disolución o suspensión del principio activo.

En algunas realizaciones, el propulsor y el principio activo están contenidos en recipientes separados, tal como se describe en la Patente de EE. UU. N.º 4.534.345.

En algunas realizaciones, el MDI usado en el presente documento se activa por un paciente que empuja una palanca, botón u otro accionador. En otras realizaciones, la liberación del aerosol se activa con la respiración de tal manera que, después de armar inicialmente la unidad, el aerosol de compuesto activo se libera una vez que el paciente comienza a inhalar, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 6.672.304; 5.404.871; 5.347.998; 5.284.133; 5.217.004; 5.119.806; 5.060.643; 4.664.107; 4.648.393; 3.789.843; 3.732.864; 3.636.949; 3.598.294; 3.565.070; 3.456.646; 3.456.645; y 3.456.644. Tal sistema permite que una mayor cantidad del compuesto activo entre en los pulmones del paciente. Otro mecanismo para ayudar a un paciente a obtener la dosis adecuada con el principio activo puede incluir un mecanismo de válvula que le permite al paciente usar más de una respiración para inhalar el fármaco, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 4.470.412 y 5.385.140.

Los ejemplos adicionales de MDI conocidos en la técnica y adecuados para su uso en el presente documento incluyen

Patentes de EE. UU. N.º 6.435.177; 6.585.958; 5.642.730; 6.223.746; 4.955.371; 5.404.871; 5.364.838.

Inhalador de polvo seco (DPI)

- 5 Existen dos diseños principales de inhaladores de polvo seco. Un diseño es el dispositivo de medida en el que se coloca un depósito para el fármaco dentro del dispositivo y el paciente añade una dosis del fármaco en la cámara de inhalación. El segundo diseño es un dispositivo medido en fábrica en el que cada dosis individual se ha fabricado en un recipiente por separado. Ambos sistemas dependen de la formulación del fármaco en partículas pequeñas de diámetros medios de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros, y a menudo implican la formulación conjunta con partículas de excipiente más grandes (típicamente partículas de lactosa de 100 micrómetros de diámetro). El polvo de fármaco se coloca en la cámara de inhalación (por medición del dispositivo o por descomposición de una dosificación medida en fábrica) y el flujo inspiratorio del paciente acelera el polvo fuera del dispositivo y en la cavidad oral. Las características de flujo no laminar de la trayectoria del polvo hacen que los agregados del excipiente-fármaco se descompongan, y la masa de las partículas grandes del excipiente causa su impacto en la parte posterior de la garganta, mientras que las partículas de fármaco más pequeñas se depositan profundamente en los pulmones.

- Al igual que con la nebulización de líquidos y los MDI, se puede optimizarse el tamaño de partícula de la formulación de aerosol del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Si el tamaño de partícula es superior a aproximadamente 5 micrómetros de MMAD, las partículas se depositan en las vías respiratorias altas. Si el tamaño de partícula del aerosol es inferior a aproximadamente 1 micrómetro, se suministra a los alvéolos y puede transferirse a la circulación sanguínea sistémica.

- 25 A modo de ejemplo no limitativo, en inhaladores de polvo seco, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento se prepara en dosificaciones dispersar y suministrar de aproximadamente 34 µg a aproximadamente 463 mg de una formulación de polvo seco.

- 30 A modo de ejemplo no limitativo, un compuesto de polvo seco de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede administrarse en la dosis suministrada respirable descrita en 10 o menos inhalaciones, o en 8 o menos inhalaciones, o en 6 o menos inhalaciones, o en 4 o menos inhalaciones, o en 2 o menos inhalaciones.

- 35 En algunas realizaciones, se usa un inhalador de polvo seco (DPI) para dispensar el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descrito en el presente documento. Los DPI contienen la sustancia activa en forma de partículas secas finas. Típicamente, la inhalación por parte de un paciente hace que las partículas secas formen una nube de aerosol que es aspirada hacia los pulmones del paciente. Las partículas secas finas del fármaco se pueden producir mediante cualquier técnica conocida en la materia. Algunas técnicas conocidas incluyen el uso de un molino de chorro u otro equipo de trituración, precipitación a partir de soluciones saturadas o supersaturadas, secado por pulverización, micronización *in situ* (Hovione) o métodos de fluidos supercríticos. Las formulaciones típicas en polvo incluyen la producción de gránulos esféricos o mezclas adhesivas. En las mezclas adhesivas, las partículas del fármaco se adhieren a partículas portadoras más grandes, tales como la lactosa monohidrato, de un tamaño de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro. Las partículas portadoras más grandes aumentan las fuerzas aerodinámicas sobre los aglomerados de fármaco/portador para mejorar la formación de aerosoles. La turbulencia y/o los dispositivos mecánicos rompen los aglomerados en sus partes constituyentes. Las partículas de fármaco más pequeñas son luego absorbidas por los pulmones, mientras que las partículas portadoras más grandes se depositan en la boca o la garganta. Se describen algunos ejemplos de mezclas adhesivas en la Patente de EE. UU. N.º 5.478.578 y las Publicaciones PCT N.º WO 95/11666, WO 87/05213, WO 96/23485 y WO 97/. También se pueden incluir excipientes adicionales con la sustancia activa.

- Hay tres tipos comunes de DPI, todos los cuales se pueden usar con los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, descritos en el presente documento. En un DPI de dosis única, se carga en el inhalador una cápsula que contiene una dosis de sustancia activa seca/excipientes. Al activarse, la cápsula se rompe, lo que permite que el polvo seco se disperse e inhale usando un inhalador de polvo seco. Para dispensar dosis adicionales, se debe retirar la cápsula anterior y cargar una cápsula adicional. Se describen ejemplos de DPI de dosis única en las Patentes de EE. UU. N.º 3.807.400; 3.906.950; 3.991.761; y 4.013.075. En un DPI de dosis unitarias múltiples, se proporciona un envase que contiene múltiples compartimentos de dosis única. Por ejemplo, el envase puede comprender un blíster, donde cada compartimento del blíster contiene una dosis. Cada dosis se puede dispensar al romperse un compartimento del blíster. Se puede usar cualquiera de las diversas disposiciones de compartimentos en el envase. Por ejemplo, son comunes las disposiciones rotativas o en tiras. Se describen ejemplos de DPI de dosis unitarias múltiples en las Publicaciones de Solicitud de Patente EPO N.º 0211595A2, 0455463A1 y 0467172A1. En un DPI multidosis, se usa un solo depósito de polvo seco. Se proporcionan mecanismos que dosifican cantidades de dosis únicas del depósito para ser aerosolizadas e inhaladas, tales como se describen en las Patentes de EE. UU. N.º 5.829.434; 5.437.270;

2.587.215; 5.113.855; 5.840.279; 4.688.218; 4.667.668; 5.033.463; y 4.805.811 y la Publicación PCT N.º WO 92/

En algunas realizaciones, se puede proporcionar energía auxiliar adicional o distinta a la inhalación del paciente para facilitar el funcionamiento de un DPI. Por ejemplo, puede proporcionarse aire presurizado para ayudar en la
 5 desaglomeración del polvo, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 3.906.950; 5.113.855; 5.388.572; 6.029.662 y las Publicaciones PCT N.º WO 93/12831, WO 90/07351. También pueden proporcionarse impulsores accionados eléctricamente, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 3.948.264; 3.971.377; 4.147.166; 6.006.747 y la Publicación PCT N.º WO 98/0321. Otro mecanismo es un pistón de golpeteo accionado eléctricamente, tal como se describe en la Publicación PCT N.º WO 90/13327. Otros DPI usan un vibrador, tal como se describe en
 10 las Patentes de EE. UU. N.º 5.694.920 y. Finalmente, puede emplearse un sistema de raspador, tal como se describe en la Publicación PCT N.º WO 93/24165.

Se describen ejemplos adicionales de DPI para su uso en el presente documento en las Patentes de EE. UU. N.º 4.811.731; 5.113.855; 5.840.279; 3.507.277; 3.669.113; 3.635.219; 3.991.761; 4.353.365; 4.889.144. 4.907.538;
 15 5.829.434; 6.681.768; 6.561.186; 5.918.594; 6.003.512; 5.775.320; 5.740.794; y 6.626.173,

En algunas realizaciones, se puede usar un espaciador o una cámara con cualquiera de los inhaladores descritos en el presente documento para aumentar la cantidad de sustancia farmacológica que es absorbida por el paciente, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 4.470.412; 4.790.305; 4.926.852; 5.012.803; 5.040.527; 5.024.467;
 20 5.816.240; 5.027.806; y 6.026.807. Por ejemplo, un espaciador puede retrasar el tiempo que transcurre desde la producción de aerosol hasta el momento en que este entra en la boca del paciente. Este retraso puede mejorar la sincronización entre la inhalación del paciente y la producción de aerosol. También se puede incorporar una máscara para bebés u otros pacientes que tienen dificultad para usar la boquilla tradicional, tal como se describe en las Patentes de EE. UU. N.º 4.809.692; 4.832.015; 5.012.804; 5.427.089; 5.645.049; y 5.988.160.

Los inhaladores de polvo seco (DPI), que implican la desagregación y la aerosolización de partículas de polvo seco, normalmente dependen de una ráfaga de aire inspirado que se aspira a través de la unidad para suministrar una dosis de fármaco. Dichos dispositivos se describen, por ejemplo, en la Pat. de EE. UU. N.º 4.807.814, que se refiere a un
 25 eyector de polvo neumático que tiene una etapa de succión y una etapa de inyección; SU 628930 (Resumen), que describe un dispersor de polvo portátil que tiene un tubo de flujo de aire axial; Fox *et al.*, Powder and Bulk Engineering, páginas 33-36 (marzo de 1988), que describe un eductor Venturi que tiene un tubo de entrada de aire axial aguas arriba de una restricción venturi; el documento EP 347 779, que describe un dispersor de polvo portátil que tiene una cámara de expansión plegable, y la Pat. de EE. UU. N.º 5.785.049, dirigida a dispositivos de administración de polvo seco para fármacos.

Los ejemplos comerciales de inhaladores de polvo seco que se pueden usar con las formulaciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de la tirosina cinasa, o sal del mismo, que se describen en el presente documento incluyen Aerolizer, Turohaler, Handihaler y Discus.

40 Formulaciones en solución/dispersión

En una realización, se proporcionan formulaciones acuosas que contienen partículas de fármaco solubles o en nanopartículas. Para formulaciones de aerosol acuosas, el fármaco puede estar presente a una concentración de aproximadamente 34 µg/ml a aproximadamente 463 mg/ml. En algunas realizaciones, el fármaco está presente a una
 45 concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 463 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 360 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml. Para formulaciones de aerosol de dispersión de solución acuosa, el fármaco puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,001/ml a aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el fármaco está presente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. Dichas

formulaciones proporcionan un suministro eficaz a las áreas adecuadas del pulmón, teniendo las formulaciones de aerosol más concentradas la ventaja adicional de permitir que se suministren grandes cantidades de sustancia farmacológica al pulmón en un período de tiempo muy corto. En una realización, una formulación está optimizada para proporcionar una formulación bien tolerada. Por consiguiente, en una realización, un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento se formula para que tenga buen sabor, pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, y osmolaridad de aproximadamente 100 a aproximadamente 5000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolaridad es de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolaridad es de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la concentración de iones permeables es de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mM.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica acuosa que comprende un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, agua y uno o más ingredientes adicionales seleccionados de codisolventes, agentes de tonicidad, edulcorantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, sales inorgánicas y tampones. Debe entenderse que muchos excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento no incluyen ningún agente espesante.

En algunas realizaciones, la concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la composición farmacéutica acuosa está entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la composición farmacéutica está entre aproximadamente 0,001/ml y aproximadamente 200 mg/ml. En algunas realizaciones, el fármaco está presente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 8 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 12 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 16 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, o de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml.

En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 5,0 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 6,0 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 6,5 y aproximadamente pH 8,0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 7,5. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 7,0. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 6,5. En algunas realizaciones, el pH está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 6,0.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye uno o más codisolventes. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye uno o más codisolventes, donde la cantidad total de codisolventes es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % v/v del volumen total de la composición. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye uno o más codisolventes, donde la cantidad total de codisolventes es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % v/v, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 40 % v/v, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 30 % v/v, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 % v/v, del volumen total de la composición. Los codisolventes incluyen, pero sin limitación, etanol, propilenglicol y glicerol. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 15 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v, 2 % v/v, 3 % v/v, 4 % v/v, 5 % v/v, 6 % v/v, 7 % v/v, 8 % v/v, 9 % v/v, 10 % v/v, 11 % v/v, 12 % v/v, 13 % v/v, 14 % v/v, 15 % v/v, 16 % v/v, 17 % v/v, 18 % v/v, 19 % v/v, 20 % v/v, 21 % v/v, 22 % v/v, 23 % v/v, 24 % v/v o el 25 % v/v. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye glicerol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye glicerol a razón de

aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 15 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye glicerol a razón de aproximadamente el 1 % v/v, 2 % v/v, 3 % v/v, 4 % v/v, 5 % v/v, 6 % v/v, 7 % v/v, 8 % v/v, 9 % v/v, 10 % v/v, 11 % v/v, 12 % v/v, 13 % v/v, 14 % v/v, 15 % v/v, 16 % v/v, 17 % v/v, 18 % v/v, 19 % v/v, 20 % v/v, 21 % v/v, 22 % v/v, 23 % v/v, 24 % v/v o el 25 % v/v. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 25 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v, 2 % v/v, 3 % v/v, 4 % v/v, 5 % v/v, 6 % v/v, 7 % v/v, 8 % v/v, 9 % v/v, 10 % v/v, 11 % v/v, 12 % v/v, 13 % v/v, 14 % v/v, 15 % v/v, 16 % v/v, 17 % v/v, 18 % v/v, 19 % v/v, 20 % v/v, 21 % v/v, 22 % v/v, 23 % v/v, 24 % v/v o el 25 % v/v.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 25 % y propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 50 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 15 % y propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 30 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 8 % y propilenglicol a razón de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 16 %. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye etanol y el doble de propilenglicol, basándose en el volumen.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa incluye un tampón. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón de citrato o un tampón de fosfato. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón de citrato. En algunas realizaciones, el tampón es un tampón de fosfato.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa consiste esencialmente en un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, agua, etanol y/o propilenglicol, un tampón para mantener el pH a aproximadamente 4 a 8 y, opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados de sales, tensioactivos y edulcorantes (agentes de enmascaramiento del sabor). En algunas realizaciones, la una o más sales inorgánicas se seleccionan de agentes de tonicidad. En algunas realizaciones, la una o más sales inorgánicas se seleccionan de cloruro de sodio y cloruro de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica acuosa consiste esencialmente en compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, agua, uno o dos codisolventes (etanol a una concentración de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 25 % v/v y/o propilenglicol a una concentración de aproximadamente el 1 % v/v a aproximadamente el 50 % v/v), un tampón para mantener el pH a aproximadamente 4 a 8 y, opcionalmente, uno o más ingredientes seleccionados de sales inorgánicas, tensioactivos y edulcorantes (agentes de enmascaramiento del sabor).

En una realización, la solución o diluyente usado para la preparación de formulaciones de aerosol tiene un intervalo de pH de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0. Este intervalo de pH mejora la tolerabilidad. Cuando el aerosol es ácido o básico, puede provocar broncoespasmo y tos. Aunque el intervalo seguro de pH es relativo y algunos pacientes pueden tolerar un aerosol levemente ácido, otros experimentarán broncoespasmo. Cualquier aerosol con un pH inferior a aproximadamente 4,0 induce típicamente broncoespasmo. Los aerosoles que tienen un pH superior a aproximadamente 8,0 pueden tener una tolerabilidad baja porque los tejidos corporales generalmente no pueden amortiguar los aerosoles alcalinos. Los aerosoles con pH controlado inferior a aproximadamente 4,0 y superior a aproximadamente 8,0 dan como resultado normalmente irritación pulmonar acompañada de tos broncoespasmódica intensa y reacciones inflamatorias. Por estas razones, así como para evitar el broncoespasmo, la tos o la inflamación en pacientes, se determinó que el pH óptimo para la formulación en aerosol estaba entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 8,0.

A modo de ejemplo no limitativo, las composiciones también pueden incluir un tampón o un agente de ajuste del pH, típicamente una sal preparada a partir de un ácido orgánico o de una base orgánica. Los tampones representativos incluyen sales de ácidos orgánicos de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico, Tris, trometamina, tampones de clorhidrato o fosfato.

Muchos pacientes tienen una mayor sensibilidad a diversos sabores químicos, incluidos los amargos, salados, dulces y metálicos. Para crear productos farmacéuticos bien tolerados, a modo de ejemplo no limitativo, el enmascaramiento del sabor puede lograrse mediante la adición de excipientes que enmascaran el sabor, osmolalidad ajustada y edulcorantes.

Muchos pacientes tienen una mayor sensibilidad a diversos agentes químicos y tienen una alta incidencia de casos de tos broncoespástica, asmática u otros. Las vías respiratorias son particularmente sensibles a condiciones hipotónicas o hipertónicas, ácidas o alcalinas y a la presencia de cualquier ion permeable, tal como cloruro. Cualquier desequilibrio en estas condiciones o una presencia de cloruro por encima de un determinado valor conduce a acontecimientos broncoespásticos o inflamatorios y/o tos que dificultan en gran medida el tratamiento con

formulaciones inhalables. Ambas condiciones impiden la administración eficaz de fármacos en aerosol en el espacio endobronquial.

5 En algunas realizaciones, la osmolalidad de las soluciones acuosas del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento se ajusta proporcionando excipientes. En algunos casos, se necesita una determinada cantidad de cloruro u otro anión para el suministro exitoso y eficaz del compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

10 En algunas realizaciones, la osmolalidad de las soluciones acuosas del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento es superior a 100 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de las soluciones acuosas del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento es superior a 300 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de las soluciones acuosas del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgado en el presente documento es superior a 1000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, el suministro en aerosol de soluciones acuosas con alta osmolalidad (es decir, superior a aproximadamente 300 mOsmol/kg) tiene una alta incidencia de casos de tos broncoespástica, asmática u otros. En algunas realizaciones, el suministro en aerosol de las soluciones acuosas que tienen alta osmolalidad (es decir, superior a aproximadamente 300 mOsmol/kg) como se describe no aumenta la incidencia de casos de tos broncoespástica, asmática u otros.

25 En algunas realizaciones, la osmolalidad de soluciones acuosas del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgadas en el presente documento es superior a 100 mOsmol/kg al proporcionar los excipientes. En algunos casos, se necesita una determinada cantidad de cloruro u otro anión para el suministro exitoso y eficaz del compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo

30 En algunas realizaciones, la formulación para un compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede comprender de aproximadamente 34 µg a aproximadamente 463 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, por aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de solución salina diluida (entre 1/10 a 2/1 de solución salina normal). Por consiguiente, la concentración de una solución de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, puede ser superior a aproximadamente 34 µg/ml, superior a aproximadamente 463 µg/ml, superior a aproximadamente 1 mg/ml, superior a aproximadamente 2 mg/ml, superior a aproximadamente 3,0 mg/ml, superior a aproximadamente 3,7 mg/ml, superior a aproximadamente 10 mg/ml, superior a aproximadamente 37 mg/ml, superior a aproximadamente 50 mg/ml, superior a aproximadamente 100 mg/ml, o superior a 463 mg/ml.

40 En algunas realizaciones, la formulación para un compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede comprender de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por aproximadamente 1 a aproximadamente 5 ml de solución salina diluida (entre 1/10 y 2/1 de solución salina normal). Por consiguiente, la concentración de una solución de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede ser superior a aproximadamente 0,001 mg/ml, superior a aproximadamente 200 mg/ml, superior a aproximadamente 0,01 mg/ml, superior a aproximadamente 0,1 mg/ml, superior a aproximadamente 1,0 mg/ml, superior a aproximadamente 2 mg/ml, superior a aproximadamente 4 mg/ml, superior a aproximadamente 8 mg/ml, superior a aproximadamente 12 mg/ml, superior a aproximadamente 16 mg/ml, superior a aproximadamente 20 mg/ml, superior a aproximadamente 50 mg/ml, superior a aproximadamente 100 mg/ml, superior a aproximadamente 150 mg/ml o superior a aproximadamente 200 mg/ml.

55 En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 6000 mOsmol/kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la solución es de aproximadamente 100 mOsmol/kg a aproximadamente 5000 mOsmol/kg. En otras realizaciones diferentes, la osmolalidad de la solución es de aproximadamente 400 mOsmol/kg a aproximadamente 5000 mOsmol/kg.

60 En una realización, la concentración de iones permeables es de aproximadamente 25 mM a aproximadamente 400 mM. En diversas otras realizaciones, la concentración de iones permeables es de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM; de aproximadamente 40 mM a aproximadamente 200 mM; y de aproximadamente 50 mM a aproximadamente 150 mM.

Formulaciones de partículas sólidas (no forman parte de las reivindicaciones)

65 En algunas realizaciones, se proporcionan nanopartículas sólidas de fármacos para su uso en la generación de

- aerosoles secos o para generar nanopartículas en suspensión líquida. Los polvos que comprenden un fármaco nanoparticulado se pueden preparar mediante el secado por pulverización de dispersiones acuosas de un fármaco nanoparticulado y un modificador de superficie para formar un polvo seco que consiste en nanopartículas de fármaco agregadas. En una realización, los agregados pueden tener un tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros, lo que es adecuado para la administración pulmonar profunda. El tamaño de partícula del agregado se puede aumentar para dirigirse a sitios de suministro alternativos, tales como la región bronquial superior o la mucosa nasal, aumentando la concentración de fármaco en la dispersión secada por pulverización o aumentando el tamaño de gotita generado por el secador por pulverización.
- 10 Como alternativa, una dispersión acuosa de fármaco y modificador de superficie puede contener un diluyente disuelto, tal como lactosa o manitol, que, cuando se seca por pulverización, forma partículas de diluyente respirables, cada una de las cuales contiene al menos una nanopartícula de fármaco y un modificador de superficie incorporados. Las partículas de diluyente con fármaco incorporado pueden tener un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros, adecuado para la administración pulmonar profunda. Además, el tamaño de
- 15 partícula del diluyente se puede aumentar para dirigirse a sitios de suministro alternativos, tales como la región bronquial superior o la mucosa nasal, aumentando la concentración de diluyente disuelto en la dispersión acuosa antes del secado por pulverización, o aumentando el tamaño de gotita generado por el secador por pulverización.
- 20 Los polvos secados por pulverización se pueden usar en DPI o pMDI, ya sea solos o combinados con polvo nanoparticulado liofilizado. Además, los polvos secados por pulverización que contienen nanopartículas de fármaco se pueden reconstituir y usar en nebulizadores de chorro o ultrasónicos para generar dispersiones acuosas que tienen tamaños de gotita respirables, donde cada gotita contiene al menos una nanopartícula de fármaco. También se pueden usar dispersiones nanoparticuladas concentradas en estas realizaciones de la invención.
- 25 Las dispersiones nanoparticuladas de fármaco también se pueden liofilizar para obtener polvos adecuados para suministro nasal o pulmonar. Dichos polvos pueden contener partículas nanoparticuladas de fármaco agregadas que tienen un modificador de superficie. Dichos agregados pueden tener tamaños dentro de un intervalo respirable, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros de MMAD.
- 30 También se pueden obtener polvos liofilizados del tamaño de partícula apropiado mediante liofilización de dispersiones acuosas de fármaco y modificador de superficie, que contienen adicionalmente un diluyente disuelto tal como lactosa o manitol. En estos casos, los polvos liofilizados consisten en partículas respirables de diluyente, cada una de las cuales contiene al menos una nanopartícula de fármaco incorporada.
- 35 Los polvos liofilizados se pueden usar en DPI o pMDI, ya sea solos o combinados con polvo nanoparticulado secado por pulverización. Además, los polvos liofilizados que contienen nanopartículas de fármacos se pueden reconstituir y usar en nebulizadores de chorro o ultrasónicos para generar dispersiones acuosas que tienen tamaños de gotita respirables, donde cada gotita contiene al menos una nanopartícula de fármaco.
- 40 Una realización de la invención se refiere a un proceso y una composición para sistemas basados en propulsores que comprenden partículas de fármaco nanoparticuladas y un modificador de superficie. Estas formulaciones pueden prepararse moliendo en húmedo la sustancia farmacológica gruesa y el modificador de superficie en un propulsor líquido, ya sea a presión ambiente o en condiciones de alta presión. Como alternativa, se pueden preparar polvos secos que contienen nanopartículas farmacológicas secando por pulverización o liofilizando dispersiones acuosas de
- 45 nanopartículas de fármaco y dispersando los polvos resultantes en propulsores adecuados para su uso en pMDI convencionales. Estas formulaciones nanoparticuladas de pMDI se pueden usar para administración nasal o pulmonar. Para la administración pulmonar, estas formulaciones permiten un mayor suministro a las regiones profundas del pulmón debido a los tamaños de partícula pequeños (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros de MMAD) disponibles a partir de estos métodos. También se pueden emplear formulaciones de aerosol concentradas en pMDI.
- 50 Otra realización está dirigida a polvos secos que contienen composiciones nanoparticuladas para administración pulmonar o nasal. Los polvos pueden consistir en agregados respirables de partículas de fármaco nanoparticuladas, o en partículas respirables de un diluyente que contiene al menos una nanopartícula de fármaco incorporada. Los
- 55 polvos que contienen partículas de fármaco nanoparticuladas se pueden preparar a partir de dispersiones acuosas de nanopartículas eliminando el agua mediante secado por pulverización o liofilización (criosecado). El secado por pulverización requiere menos tiempo y es menos costoso que el secado por congelación, y por lo tanto es más rentable. Sin embargo, determinados fármacos, tales como los productos biológicos, se benefician de la liofilización en lugar del secado por pulverización para elaborar formulaciones de polvo seco.
- 60 Las partículas de fármaco micronizadas convencionales usadas en la administración de aerosoles de polvo seco que tienen diámetros de partícula de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros de MMAD a menudo son difíciles de medir y dispersar en pequeñas cantidades debido a las fuerzas de cohesión electrostática inherentes a dichos polvos. Estas dificultades pueden provocar la pérdida de sustancia farmacológica en el dispositivo de
- 65 administración, así como una dispersión incompleta del polvo y un suministro subóptimo al pulmón. Muchos compuestos farmacológicos, en particular proteínas y péptidos, están destinados a la administración pulmonar

profunda y la absorción sistémica. Dado que los tamaños de partícula promedio de los polvos secos preparados convencionalmente están generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros de MMAD, la fracción de material que realmente alcanza la región alveolar puede ser bastante pequeña. Por lo tanto, el suministro de polvos secos micronizados al pulmón, especialmente la región alveolar, es generalmente muy ineficiente debido a las propiedades de los propios polvos.

Los aerosoles de polvo seco que contienen fármacos nanoparticulados se pueden hacer más pequeños que la sustancia farmacológica micronizada comparable y, por lo tanto, son apropiados para una administración eficiente al pulmón profundo. Además, los agregados de fármacos nanoparticulados tienen una geometría esférica y buenas propiedades de flujo, lo que ayuda a la medición de la dosis y la deposición de la composición administrada en el pulmón o las cavidades nasales.

Las composiciones nanoparticuladas secas se pueden usar tanto en DPI como en pMDI. Como se usa en el presente documento, "seca" se refiere a una composición que tiene menos de aproximadamente un 5 % de agua.

En una realización, se proporcionan composiciones que contienen nanopartículas que tienen un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 1000 nm, más preferentemente menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, o menos de aproximadamente 200 nm, según lo medido por métodos de dispersión de luz. Por "un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 1000 nm" se entiende que al menos el 50 % de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio en peso de menos de aproximadamente 1000 nm cuando se mide mediante técnicas de dispersión de luz. Preferiblemente, al menos el 70 % de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 1000 nm, más preferentemente al menos el 90 % de las partículas de fármaco tienen un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 1000 nm, e incluso más preferentemente al menos el 95 % de las partículas tienen un tamaño de partícula promedio en peso de menos de aproximadamente 1000 nm.

Para formulaciones de aerosol acuosas, el agente de compuesto nanoparticulado de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, puede estar presente a una concentración de aproximadamente 34 µg/ml hasta aproximadamente 463 mg/ml. En el caso de las formulaciones de aerosol de polvo seco, el agente nanoparticulado puede estar presente a una concentración de aproximadamente 34 mg/g hasta aproximadamente 463 mg/g, dependiendo de la dosis deseada del fármaco. Se proporcionan específicamente aerosoles nanoparticulados concentrados, definidos como aquellos que contienen un fármaco nanoparticulado a una concentración de aproximadamente 34 µg/ml hasta aproximadamente 463 mg/ml para formulaciones de aerosol acuosas, y de aproximadamente 34 mg/g hasta aproximadamente 463 mg/g para formulaciones de aerosol de polvo seco. Estas formulaciones proporcionan un suministro eficaz a las áreas apropiadas de los pulmones o las cavidades nasales en tiempos de administración cortos, es decir, menos de aproximadamente 3-15 segundos por dosis en comparación con los tiempos de administración de hasta 4 a 20 minutos que se encuentran en las terapias con nebulizadores pulmonares convencionales.

En el caso de formulaciones de aerosol acuosas, el agente de compuesto nanoparticulado de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml. En el caso de las formulaciones de aerosol de polvo seco, el agente nanoparticulado puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,001 mg/g hasta aproximadamente 200 mg/g, dependiendo de la dosis deseada del fármaco. Se proporcionan específicamente aerosoles nanoparticulados concentrados, definidos como aquellos que contienen un fármaco nanoparticulado a una concentración de aproximadamente 0,001 µg/ml hasta aproximadamente 200 mg/ml para formulaciones de aerosol acuosas, y de aproximadamente 0,001 mg/g hasta aproximadamente 200 mg/g para formulaciones de aerosol de polvo seco. Estas formulaciones proporcionan un suministro eficaz a las áreas apropiadas de los pulmones o las cavidades nasales en tiempos de administración cortos, es decir, menos de aproximadamente 3-15 segundos por dosis en comparación con los tiempos de administración de hasta 4 a 20 minutos que se encuentran en las terapias con nebulizadores pulmonares convencionales.

Las composiciones de fármacos nanoparticulados para administración en aerosol se pueden preparar, por ejemplo, (1) nebulizando una dispersión de un fármaco nanoparticulado, obtenido por molienda o precipitación; (2) aerosolizando un polvo seco de agregados de fármaco nanoparticulado y un modificador de superficie (la composición aerosolizada puede contener adicionalmente un diluyente); o (3) aerosolizando una suspensión de fármaco nanoparticulado o agregados de fármaco en un propulsor no acuoso. Los agregados de fármaco nanoparticulado y modificador de superficie, que pueden contener adicionalmente un diluyente, se pueden preparar en un sistema no acuoso presurizado o no presurizado. Las formulaciones de aerosol concentradas también se pueden preparar mediante dichos métodos.

La molienda de un fármaco acuoso para obtener un fármaco nanoparticulado se puede realizar dispersando partículas de fármaco en un medio de dispersión líquido y aplicando medios mecánicos en presencia de medios de molienda para reducir el tamaño de partícula del fármaco al tamaño de partícula promedio eficaz deseado. Las partículas se pueden reducir de tamaño en presencia de uno o más modificadores de superficie. Como alternativa, las partículas se

pueden poner en contacto con uno o más modificadores de superficie después de la atrición. Se pueden añadir otros compuestos, tales como un diluyente, a la composición de fármaco/modificador de superficie durante el proceso de reducción de tamaño. Las dispersiones se pueden fabricar de forma continua o por lotes.

5 Otro método para formar una dispersión de nanopartículas es mediante microprecipitación. Este es un método para preparar una solución estable en presencia de uno o más modificadores de superficie y uno o más agentes tensioactivos mejoradores de la estabilidad coloidal, libres de cualquier disolvente tóxico traza o impurezas de metales pesados solubilizados. Un método de este tipo comprende, por ejemplo, (1) disolver el fármaco en un disolvente adecuado con mezcla; (2) añadir la formulación de la etapa (1) con mezcla a una solución que comprende al menos
10 un modificador de superficie para formar una solución transparente; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2) con mezcla usando un no disolvente apropiado. El método puede ir seguido de la eliminación de cualquier sal formada, si está presente, mediante diálisis o diafiltración y la concentración de la dispersión por medios convencionales. La dispersión de fármaco nanoparticulada resultante puede utilizarse en nebulizadores líquidos o procesarse para formar un polvo seco para su uso en un DPI o pMDI.

15 En un sistema de molienda no acuoso y no presurizado, puede usarse un líquido no acuoso que tenga una presión de vapor de aproximadamente 1 atm o menos a temperatura ambiente y en el que la sustancia farmacológica sea esencialmente insoluble como medio de molienda húmeda para elaborar una composición de fármaco nanoparticulada. En tal proceso, se puede moler una suspensión de fármaco y modificador de superficie en el medio
20 no acuoso para generar partículas de fármaco nanoparticuladas. Los ejemplos de medios no acuosos adecuados incluyen etanol, tricloromonofluorometano (CFC-11) y diclorotetrafluoroetano (CFC-114). Una ventaja de usar CFC-11 es que se puede manipular a temperaturas ambiente ligeramente frías, mientras que el CFC-114 requiere condiciones más controladas para evitar la evaporación. Una vez finalizada la molienda, el medio líquido se puede retirar y recuperar al vacío o con calentamiento, lo que da como resultado una composición nanoparticulada seca. A
25 continuación, la composición seca se puede introducir en un recipiente adecuado y cargar con un propulsor final. Los propulsores de productos finales de ejemplo, que idealmente no contienen hidrocarburos clorados, incluyen HFA-134a (tetrafluoroetano) y HFA-227 (heptafluoropropano). Si bien los propulsores no clorados pueden ser preferidos por razones ambientales, también se pueden usar propulsores clorados en esta realización de la invención.

30 En un sistema de molienda presurizado no acuoso, puede usarse un medio líquido no acuoso que tenga una presión de vapor significativamente mayor de 1 atm a temperatura ambiente en el proceso de molienda para elaborar composiciones de fármacos nanoparticuladas. Si el medio de molienda es un propulsor de hidrocarburo halogenado adecuado, la dispersión resultante puede introducirse directamente en un recipiente pMDI adecuado. Como alternativa, el medio de molienda se puede retirar y recuperar al vacío o al calor para producir una composición
35 nanoparticulada seca. A continuación, esta composición se puede introducir en un recipiente adecuado y cargar con un propulsor adecuado para su uso en un pMDI.

El secado por pulverización es un proceso usado para obtener un polvo que contiene partículas de fármaco nanoparticuladas tras la reducción del tamaño de partícula del fármaco en un medio líquido. En general, el secado por
40 pulverización se puede usar cuando el medio líquido tiene una presión de vapor inferior a aproximadamente 1 atm a temperatura ambiente. Un secador por pulverización es un dispositivo que permite la evaporación de líquidos y la recogida de polvo de fármaco. Se introduce una muestra líquida, ya sea una solución o una suspensión, en una boquilla de pulverización. La boquilla genera gotitas de la muestra en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 micrómetros de diámetro que a continuación son transportadas por un gas portador a una cámara de secado. La
45 temperatura del gas portador típicamente es de aproximadamente 80 a aproximadamente 200 °C. Las gotitas se someten a una rápida evaporación del líquido, dejando atrás partículas secas que se recogen en un depósito especial debajo de un aparato ciclónico. También son posibles partículas más pequeñas en el intervalo de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 5 micrómetros.

50 Si la muestra líquida consiste en una dispersión acuosa de nanopartículas y un modificador de superficie, el producto recogido consistirá en agregados esféricos de partículas de fármaco nanoparticuladas. Si la muestra líquida consiste en una dispersión acuosa de nanopartículas en la que se disolvió un material diluyente inerte (tal como lactosa o manitol), el producto recogido consistirá en partículas de diluyente (por ejemplo, lactosa o manitol) que contienen partículas de fármaco nanoparticuladas incorporadas. El tamaño final del producto recogido se puede controlar y
55 depende de la concentración de fármaco nanoparticulado y/o diluyente en la muestra líquida, así como del tamaño de gotita producido por la boquilla del secador por pulverización. Los productos recogidos pueden usarse en DPI convencionales para suministro pulmonar o nasal, dispersarse en propulsores para su uso en pMDI, o las partículas se pueden reconstituir en agua para su uso en nebulizadores.

60 En algunos casos, puede ser deseable añadir un portador inerte al material secado por pulverización para mejorar las propiedades de dosificación del producto final. Este puede ser especialmente el caso cuando el polvo secado por pulverización es muy pequeño (menos de aproximadamente 5 micrómetros) o cuando la dosis prevista es extremadamente pequeña, por lo que la medición de la dosis se vuelve difícil. En general, dichas partículas portadoras (también conocidas como agentes de carga) son demasiado grandes para suministrarse a los pulmones y simplemente
65 impactan en la boca y se tragan. Dichos portadores generalmente consisten en azúcares tales como lactosa, manitol o trehalosa. Otros materiales inertes, incluidos polisacáridos y celulósicos, también pueden ser útiles

como portadores.

Los polvos secados por pulverización que contienen partículas de fármaco nanoparticuladas pueden usarse en DPI convencionales, dispersarse en propulsores para su uso en pMDI o reconstituirse en un medio líquido para su uso con nebulizadores.

En el caso de compuestos que se desnaturalizan o desestabilizan con el calor, tales como los compuestos que tienen un punto de fusión bajo (es decir, aproximadamente de 70 a aproximadamente 150 °C), o, por ejemplo, productos biológicos, se prefiere la sublimación a la evaporación para obtener una composición de fármaco nanoparticulada de polvo seco. Esto se debe a que la sublimación evita las altas temperaturas de proceso asociadas con el secado por pulverización. Además, la sublimación, también conocida como secado por congelación o liofilización, puede aumentar la estabilidad de almacenamiento de los compuestos de fármaco, en particular para los productos biológicos. Las partículas liofilizadas también se pueden reconstituir y usar en nebulizadores. Los agregados de partículas de fármaco nanoparticuladas liofilizadas se pueden mezclar con intermedios de polvo seco o se pueden usar solos en DPI y pMDI para suministro nasal o pulmonar.

La sublimación implica congelar el producto y someter la muestra a fuertes condiciones de vacío. Esto permite que el hielo formado se transforme directamente de un estado sólido a un estado de vapor. Tal proceso es muy eficiente y, por lo tanto, proporciona mayores rendimientos que el secado por pulverización. El producto liofilizado resultante contiene el fármaco y uno o más modificadores. El fármaco está presente típicamente en un estado agregado y se puede usar para inhalación sola (ya sea pulmonar o nasal), junto con materiales diluyentes (lactosa, manitol, etc.), en DPI o pMDI, o reconstituido para su uso en un nebulizador.

Composiciones liposomales

En algunas realizaciones, los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgados en el presente documento se pueden formular en partículas liposomales, que a continuación se pueden aerosolizar para suministro por inhalación. Los lípidos que son útiles en la presente invención pueden ser cualquiera de una diversidad de lípidos que incluyen tanto lípidos neutros como lípidos cargados. Se pueden preparar sistemas portadores que tengan propiedades deseables usando combinaciones apropiadas de lípidos, grupos de direccionamiento y potenciadores de la circulación. Además, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden estar en forma de liposomas o partículas lipídicas, preferentemente partículas lipídicas. Como se usa en el presente documento, la expresión "partícula lipídica" se refiere a un portador de bicapa lipídica que "recubre" un ácido nucleico y tiene poco o ningún interior acuoso. Más particularmente, la expresión se usa para describir un portador de bicapa lipídica autoensamblable en el que una porción de la capa interior comprende lípidos catiónicos que forman enlaces iónicos o pares de iones con cargas negativas en el ácido nucleico (por ejemplo, una cadena principal de fosfodiéster plasmídico). La capa interior también puede comprender lípidos neutros o fusogénicos y, en algunas realizaciones, lípidos cargados negativamente. La capa exterior de la partícula comprenderá típicamente mezclas de lípidos orientados de cola a cola (como en los liposomas) con las colas hidrófobas de la capa interior. Los grupos de cabeza polar presentes en los lípidos de la capa exterior formarán la superficie externa de la partícula.

Los agentes bioactivos liposomales pueden diseñarse para que tengan un efecto terapéutico sostenido o una toxicidad menor, lo que permite una administración menos frecuente y un índice terapéutico mejorado. Los liposomas están compuestos por bicapas que atrapan el fármaco deseado. Estos pueden configurarse como vesículas multilamelares de bicapas concéntricas con el fármaco atrapado dentro de los lípidos de las diferentes capas o del espacio acuoso entre las capas.

A modo de ejemplo no limitativo, los lípidos usados en las composiciones pueden ser lípidos sintéticos, semisintéticos o de origen natural, incluidos fosfolípidos, tocoferoles, esteroides, ácidos grasos, glucoproteínas, tales como albúmina, lípidos con carga negativa y lípidos catiónicos. Los fosfolípidos incluyen fosfatidilcolina de huevo (EPC), fosfatidilglicerol de huevo (EPG), fosfatidilinositol de huevo (EPI), fosfatidilserina de huevo (EPS), fosfatidiletanolamina (EPE) y ácido fosfatídico de huevo (EPA); sus homólogos de soja, fosfatidilcolina de soja (SPC); SPG, SPS, SPI, SPE y SPA; los homólogos hidrogenados de huevo y soja (por ejemplo, HEPC, HSPEC), otros fosfolípidos formados por enlaces éster de ácidos grasos en las posiciones 2 y 3 del glicerol que contienen cadenas de 12 a 26 átomos de carbono y diferentes grupos de cabeza en la posición 1 del glicerol que incluyen colina, glicerol, inositol, serina, etanolamina, así como los ácidos fosfatídicos correspondientes. Las cadenas de estos ácidos grasos pueden ser saturadas o insaturadas, y el fosfolípido puede estar formado por ácidos grasos de diferentes longitudes de cadena y diferentes grados de insaturación. En particular, las composiciones de las formulaciones pueden incluir dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), un componente principal del tensioactivo pulmonar de origen natural, así como dioleoilfosfatidilcolina (DOPC) y dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG). Otros ejemplos incluyen dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) y dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilcolina (DSPC) y diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE) y fosfolípidos mixtos como palmitoilestearoilfosfatidilcolina (PSPC) y palmitoilestearoilfosfatidilglicerol (PSPG), y fosfolípidos acilados simples como mono-oleoil-fosfatidiletanolamina (MOPE).

En una realización preferida, los lípidos modificados con PEG se incorporan a las composiciones de la presente invención como agente que previene la agregación. El uso de un lípido modificado con PEG posiciona grupos PEG voluminosos en la superficie del liposoma o del portador lipídico y evita la unión del ADN al exterior del portador (inhibiendo así la reticulación y la agregación del portador lipídico). El uso de una PEG-ceramida es a menudo preferido y tiene las ventajas adicionales de estabilizar las bicapas de la membrana y prolongar la semivida de la circulación. Además, las PEG-ceramidas se pueden preparar con diferentes longitudes de cola lipídica para controlar la semivida de la PEG-ceramida en la bicapa lipídica. De esta manera, se puede lograr una liberación "programable" que da como resultado el control de la fusión del portador lipídico. Por ejemplo, las PEG-ceramidas que tienen grupos acilo C20 unidos a la porción de ceramida se difundirán fuera de un portador de bicapa lipídica con una semivida de 22 horas. Las PEG-ceramidas que tienen grupos acilo C14 y C8 se difundirán fuera del mismo portador con semividas de 10 minutos y menos de 1 minuto, respectivamente. Como resultado, la selección de la longitud de la cola lipídica proporciona una composición en la que la bicapa se desestabiliza (y, por lo tanto, se vuelve fusogénica) a una velocidad conocida. Aunque menos preferidos, otros lípidos de PEG o conjugados de lípido-polioxi-etileno son útiles en las presentes composiciones. Los ejemplos de lípidos modificados con PEG adecuados incluyen fosfatidiletanolamina y ácido fosfatídico modificados con PEG, diacilglicerolos y dialquilglicerolos modificados con PEG, dialquilaminas modificadas con PEG y 1,2-diaciloxipropan-3-aminas modificadas con PEG. Se prefieren particularmente los conjugados de PEG-ceramida (por ejemplo, PEG-Cer-C8, PEG-Cer-C14 o PEG-Cer-C20) que se describen en la Pat. de EE. UU. N.º 5.820.873.

Las composiciones de la presente invención se pueden preparar para proporcionar composiciones de liposomas que tienen un diámetro de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 400 nm. Un experto en la materia entenderá que el tamaño de las composiciones puede ser mayor o menor dependiendo del volumen que se encapsula. Por lo tanto, para volúmenes mayores, la distribución de tamaño será típicamente de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 300 nm.

Modificadores de superficie

Los compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgados en el presente documento pueden prepararse en una composición farmacéutica con modificadores de superficie adecuados que pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen oligómeros de bajo peso molecular, polímeros, tensioactivos y productos naturales. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos. Se pueden usar dos o más modificadores de superficie en combinación.

Los ejemplos representativos de modificadores de superficie incluyen cloruro de cetilpiridinio, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, glicerol, goma arábiga, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, monoestearato de glicerol, alcohol cetosteárico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, éteres de alquilo de polioxi-etileno (por ejemplo, éteres de macrogol tal como cetomacrogol 1000), derivados de aceite de ricino polioxi-etileno, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno-sorbitán (por ejemplo, losTweens™ disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, Tween 20™ y Tween 80™, (ICI Specialty Chemicals)); polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350™ y 1450™ y Carbopol 934™, (Union Carbide)), bromuro de dodecil trimetil amonio, estearatos de polioxi-etileno, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilcelulosa (HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol, superione y triton), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68™ y F108™, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908™, también conocido como Poloxamine 908™, que es un copolímero de bloque tetrafuncional procedente de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); un fosfolípido cargado como dimiristoil fosfatidil glicerol, dioctilsulfosuccinato (DOSS); Tetronic 1508™; (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio (por ejemplo, Aerosol OT™, que es un éster dioctílico de ácido sulfosuccínico de sodio (American Cyanamid)); Duponol P™, que es un lauril sulfato de sodio (DuPont); Tritons X-200™, que es un alquil aril poliéter sulfonato (Rohm y Haas); Crodestas F-110™, que es una mezcla de estearato de sacarosa y diestearato de sacarosa (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), también conocido como Olin-log™ o Surfactant 10-G™, (Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas SL-40™, (Croda, Inc.); y SA9OHCO, que es C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-glucopiranosido; n-decil β-D-maltopiranosido; n-dodecil β-D-glucopiranosido; n-dodecil β-D-maltósido; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil-β-D-glucopiranosido; n-heptil β-D-tiogluósido; n-hexil β-D-glucopiranosido; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil β-D-glucopiranosido; octanoil-N-metilglucamida; n-octil-β-D-glucopiranosido; octil β-D-tiogluopiranosido; y similares. El tiloxapol es un modificador de superficie particularmente preferido para el suministro pulmonar o intranasal de esteroides, más aún para terapias de nebulización.

Los ejemplos de tensioactivos para su uso en las soluciones divulgadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, laureth sulfato de amonio, óxido de cetamina, cloruro de cetrimonio, alcohol cetílico, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, cocamida DEA, cocamidopropil betaína, óxido de cocamidopropilamina, cocamida MEA, lauril

sulfato de DEA, amida de ácido diestearil ftálico, cloruro de dicetil dimetil amonio, dipalmitoiletil hidroxietilmonio, laureth sulfosuccinato disódico, ácido ftálico de sebo di(hidrogenado), dilaurato de glicerilo, diestearato de glicerilo, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo NF, palmitato de isopropilo NF, lauramida DEA, lauramida MEA, óxido de lauramida, óxido de miristamina, isononanoato de octilo, palmitato de octilo, neopentanoato de octildodecilo, cloruro de olealconio, estearato de PEG-2, caprilato/caprato de glicerilo PEG-32, estearato de glicerilo de PEG-32, estearato y diestearato de PEG-4 y PEG-150, laurato y dilaurato de PEG-4 a PEG-150, oleato y dioleato de PEG-4 a PEG-150, cocoato de glicerilo PEG-7, cera de abejas PEG-8, estearato de propilenglicol, sulfonato de olefina C14-16 de sodio, lauril sulfoacetato de sodio, lauril sulfato de sodio, trideceth sulfato de sodio, cloruro de estearalconio, óxido de estearamida, sulfonato de dodecibenceno TEA, lauril sulfato de TEA.

La mayoría de estos modificadores de superficie son excipientes farmacéuticos conocidos y se describen en detalle en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 1986). Los modificadores de superficie están disponibles comercialmente y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en la materia. La cantidad relativa de fármaco y modificador de superficie puede variar ampliamente y la cantidad óptima del modificador de superficie puede depender, por ejemplo, del fármaco y modificador de superficie particular seleccionado, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) del modificador de superficie, el punto de fusión del modificador de superficie, la solubilidad en agua del modificador de superficie y/o fármaco, la tensión superficial de las soluciones acuosas del modificador de superficie, etc.

En la presente invención, la relación óptima de fármaco con respecto a modificador de superficie es de ~0,1 % a ~99,9 % de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, más preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %.

Microesferas

Las microesferas se pueden usar para el suministro pulmonar de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otros inhibidores de tirosina cinasa, o sal del mismo, añadiendo primero una cantidad adecuada del compuesto farmacológico que se va a solubilizar en agua. Por ejemplo, una solución acuosa de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se puede dispersar en cloruro de metileno que contenga una cantidad predeterminada (0,1-1 % p/v) de poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) mediante sonicación de sonda durante 1-3 min en un baño de hielo. Por separado, un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se puede solubilizar en cloruro de metileno que contenga PLGA (0,1-1 % p/v). La emulsión primaria de agua en aceite resultante o la solución de polímero/fármaco se dispersará en una fase continua acuosa que consiste en el 1-2 % de alcohol polivinílico (previamente enfriado a 4 °C) mediante sonicación con sonda durante 3-5 min en un baño de hielo. La emulsión resultante se agitará continuamente durante 2-4 horas a temperatura ambiente para evaporar el cloruro de metileno. Las micropartículas formadas de este modo se separarán de la fase continua mediante centrifugación a 8000-10000 rpm durante 5-10 min. Las partículas sedimentadas se lavarán tres veces con agua destilada y se secarán por congelación. Las micropartículas liofilizadas de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se almacenarán a -20 °C.

A modo de ejemplo no limitativo, se empleará un enfoque de secado por pulverización para preparar microesferas de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Se solubilizará una cantidad apropiada de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en cloruro de metileno que contenga PLGA (0,1-1 %). Esta solución se secará por pulverización para obtener las microesferas.

A modo de ejemplo no limitativo, las micropartículas de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se caracterizarán en cuanto a la distribución de tamaño (requisito: 90 % <5 µm, 95 % <10 µm), forma, eficiencia de carga del fármaco y liberación del fármaco usando técnicas y métodos apropiados.

A modo de ejemplo no limitativo, este enfoque también se puede usar para secuestrar y mejorar la solubilidad en agua de formulaciones sólidas de mejora de la forma del AUC, tales como compuestos de baja solubilidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o formas de sal para formulaciones basadas en nanopartículas.

Se puede disolver primero una determinada cantidad de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en la cantidad mínima de etanol al 96 % necesaria para mantener la fluoroquinolona en solución cuando se diluye con agua del 96 al 75 %. A continuación, esta solución se puede diluir con agua para obtener una solución de etanol al 75 % y a continuación se puede añadir una determinada cantidad de paracetamol para obtener las siguientes relaciones p/p de fármaco/polímero: 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 6:1, 9:1 y 19:1. Estas soluciones finales se secan por pulverización en las

siguientes condiciones: velocidad de alimentación, 15 ml/min; temperatura de entrada, 110 °C; temperatura de salida, 85 °C; presión 4 bar y caudal de aire de secado, 35 m³/h. A continuación, el polvo se recoge y se almacena al vacío en un desecador.

5 Partículas lipídicas sólidas (no forman parte de las reivindicaciones)

La preparación de partículas lipídicas sólidas de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede implicar la disolución del fármaco en una masa lipídica fundida (fosfolípidos tales como fosfatidilcolina y fosfatidilserina) mantenida al menos a la temperatura de fusión del lípido, seguida de la dispersión de la masa fundida que contiene el fármaco en una solución acuosa caliente de tensioactivo (típicamente 1-5 % p/v) mantenida al menos a la temperatura de fusión del lípido. La dispersión gruesa se homogeneizará durante 1-10 minutos usando un Microfluidizer® para obtener una nanoemulsión. El enfriamiento de la nanoemulsión a una temperatura entre 4-25 °C volverá a solidificar el lípido, lo que dará lugar a la formación de nanopartículas lipídicas sólidas. Se realizará la optimización de los parámetros de formulación (tipo de matriz lipídica, concentración de tensioactivo y parámetros de producción) para lograr un suministro prolongado del fármaco. A modo de ejemplo no limitativo, este enfoque también se puede usar para secuestrar y mejorar la solubilidad en agua de formulaciones sólidas de mejora de la forma del AUC, tales como compuestos de baja solubilidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o formas de sal para formulaciones basadas en nanopartículas.

Formulación de mejora de forma de AUC por extrusión en estado fundido (no forma parte de las reivindicaciones)

Pueden prepararse formulaciones de compuestos de mejora de forma de AUC por extrusión en estado fundido de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, disolviendo los fármacos en micelas mediante la adición de tensioactivos o preparando una microemulsión, formando complejos de inclusión con otras moléculas tales como ciclodextrinas, formando nanopartículas de los fármacos o incorporando los fármacos amorfos en una matriz de polímero. Incorporar el fármaco de forma homogénea en una matriz de polímero produce una dispersión sólida. Las dispersiones sólidas se pueden preparar de dos formas: el método del disolvente y el método de fusión en caliente. El método de disolvente usa un disolvente orgánico en donde el fármaco y el polímero apropiado se disuelven y a continuación se secan (por pulverización). Los principales inconvenientes de este método son el uso de disolventes orgánicos y el proceso de producción en modo discontinuo. El método de fusión en caliente usa calor para dispersar o disolver el fármaco en un polímero apropiado. El proceso de extrusión por fusión es una versión optimizada del método de fusión en caliente. La ventaja del método de extrusión por fusión es la falta de disolvente orgánico y el proceso de producción continuo. Como la extrusión por fusión es una técnica farmacéutica novedosa, la bibliografía que trata de ella es limitada. La configuración técnica implica una mezcla y extrusión de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de la tirosina cinasa, o sal del mismo, hidroxipropil-b-ciclodextrina (HP-b-CD) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), con el fin de, a modo de ejemplo no limitativo, crear una formulación de mejora de forma del AUC de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de la tirosina cinasa, o sal del mismo. La ciclodextrina es una molécula con forma toroidal con grupos hidroxilo en la superficie exterior y una cavidad en el centro. La ciclodextrina secuestra el fármaco formando un complejo de inclusión. La formación de complejos entre ciclodextrinas y fármacos ha sido ampliamente investigada. Se sabe que el polímero soluble en agua interactúa con la ciclodextrina y el fármaco en el curso de la formación del complejo para formar un complejo estabilizado de fármaco y ciclodextrina en complejo conjuntamente con el polímero. Este complejo es más estable que el complejo clásico de ciclodextrina-fármaco. Como ejemplo, HPMC es soluble en agua; por lo tanto, se espera que el uso de este polímero con HP-b-CD en la masa fundida cree una formulación de mejora de la forma de AUC soluble en agua. A modo de ejemplo no limitativo, este enfoque también se puede usar para secuestrar y mejorar la solubilidad en agua de formulaciones sólidas de mejora de la forma del AUC, tales como compuestos de baja solubilidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o formas de sal para formulaciones basadas en nanopartículas.

Coprecipitados (no forma parte de las reivindicaciones)

Las formulaciones de coprecipitados de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden prepararse mediante la formación de coprecipitados con materiales poliméricos farmacológicamente inertes. Se ha demostrado que la formación de dispersiones sólidas moleculares o coprecipitados para crear formulaciones de mejora de forma del AUC con diversos polímeros solubles en agua puede reducir significativamente sus velocidades de disolución *in vitro* y/o su absorción *in vivo*. Al preparar productos en polvo, generalmente se usa la molienda para reducir el tamaño de las partículas, ya que la velocidad de disolución se ve fuertemente afectada por el tamaño de las partículas. Además, una fuerza fuerte (tal como la molienda) puede aumentar la energía superficial y causar distorsión de la red cristalina, además de reducir el tamaño de las partículas. La molienda conjunta de un fármaco con hidroxipropilmetilcelulosa, b-ciclodextrina, quitina y quitosano, celulosa cristalina y gelatina puede mejorar las propiedades de disolución de modo que se obtenga una mejora de la forma del AUC para compuestos que de otro modo serían fácilmente biodisponibles como compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de la tirosina cinasa, o sal del mismo. A modo de ejemplo no limitativo, este enfoque también se puede usar para secuestrar y mejorar la

solubilidad en agua de formulaciones sólidas de mejora de la forma del AUC, tales como compuestos de baja solubilidad de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o formas de sal para formulaciones basadas en nanopartículas.

5 Péptidos que mejoran la dispersión

Las composiciones pueden incluir uno o más dipéptidos o tripéptidos que contienen dos o más residuos de leucina. A modo de ejemplo no limitativo adicional, la Patente de EE. UU. N.º 6.835.372 divulga péptidos que mejoran la dispersión. Esta patente describe el descubrimiento de que los dipéptidos que contienen di-leucilo (por ejemplo, dileucina) y tripéptidos son superiores en su capacidad para aumentar la dispersabilidad de la composición en polvo.

En otra realización, se administran partículas altamente dispersables que incluyen un aminoácido. Se prefieren los aminoácidos hidrófobos. Los aminoácidos adecuados incluyen aminoácidos hidrófobos de origen natural y no natural. Algunos aminoácidos hidrófobos de origen natural, incluyendo, pero sin limitación, los aminoácidos no naturales, incluyen, por ejemplo, los beta-aminoácidos. Se pueden emplear configuraciones D, L y racémicas de aminoácidos hidrófobos. Los aminoácidos hidrófobos adecuados también pueden incluir análogos de aminoácidos. Como se usa en el presente documento, un análogo de aminoácido incluye la configuración D o L de un aminoácido que tiene la siguiente fórmula: $-\text{NH}-\text{CHR}-\text{CO}-$, en donde R es un grupo alifático, un grupo alifático sustituido, un grupo bencilo, un grupo bencilo sustituido, un grupo aromático o un grupo aromático sustituido, y donde R no corresponde a la cadena lateral de un aminoácido de origen natural. Como se usa en el presente documento, los grupos alifáticos incluyen hidrocarburos C1-C8 de cadena lineal, ramificados o cíclicos que están completamente saturados, que contienen uno o dos heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y/o que contienen una o más unidades de desaturación. Los grupos aromáticos incluyen grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo y naftilo y grupos aromáticos heterocíclicos tales como imidazolilo, indolilo, tienilo, furanilo, piridilo, piranilo, oxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo y acridintilo.

Los sustituyentes adecuados en un grupo alifático, aromático o bencilo incluyen $-\text{OH}$, halógeno ($-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$ y $-\text{F}$), $-\text{O}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido), $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o grupo arilo sustituido), $-\text{N}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o grupo arilo sustituido)₂, $-\text{COO}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o grupo arilo sustituido), $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, arilo o grupo arilo sustituido)), $-\text{SH}$, $-\text{S}$ (grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, aromático o aromático sustituido) y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$. Un grupo bencílico o aromático sustituido también puede tener un grupo alifático o alifático sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido también puede tener un grupo bencilo, bencilo sustituido, arilo o arilo sustituido como sustituyente. Un grupo alifático sustituido, aromático sustituido o bencilo sustituido puede tener uno o más sustituyentes. La modificación de un sustituyente de aminoácido puede aumentar, por ejemplo, la lipofilia o hidrofobicidad de aminoácidos naturales que son hidrófilos.

Se pueden obtener comercialmente varios aminoácidos, análogos de aminoácidos y sales de los mismos adecuados. Se pueden sintetizar otros mediante métodos conocidos en la técnica.

La hidrofobicidad se define generalmente con respecto a la partición de un aminoácido entre un disolvente no polar y agua. Los aminoácidos hidrófobos son aquellos ácidos que muestran una preferencia por el disolvente no polar. La hidrofobicidad relativa de los aminoácidos se puede expresar en una escala de hidrofobicidad en la que la glicina tiene el valor 0,5. En tal escala, los aminoácidos que tienen una preferencia por el agua tienen valores inferiores a 0,5 y los que tienen una preferencia por los disolventes no polares tienen un valor superior a 0,5. Como se usa en el presente documento, la expresión aminoácido hidrófobo se refiere a un aminoácido que, en la escala de hidrofobicidad, tiene un valor superior o igual a 0,5, es decir, tiene una tendencia a repartirse en el ácido no polar que es al menos igual al de la glicina.

Los ejemplos de aminoácidos que se pueden emplear incluyen, pero sin limitación: glicina, prolina, alanina, cisteína, metionina, valina, leucina, tiosina, isoleucina, fenilalanina, triptófano. Los aminoácidos hidrófobos preferidos incluyen leucina, isoleucina, alanina, valina, fenilalanina y glicina. También se pueden emplear combinaciones de aminoácidos hidrófobos. Además, también se pueden emplear combinaciones de aminoácidos hidrófobos e hidrófilos (que se reparten preferentemente en agua), donde la combinación general es hidrófoba.

El aminoácido puede estar presente en las partículas de la invención en una cantidad de al menos el 10 % en peso. Preferiblemente, el aminoácido puede estar presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80 % en peso. La sal de un aminoácido hidrófobo puede estar presente en las partículas de la invención en una cantidad de al menos el 10 por ciento en peso. Preferiblemente, el aminoácido está presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente el 20 y aproximadamente el 80 % en peso. En realizaciones preferidas, las partículas tienen una densidad aparente de menos de aproximadamente 0,4 g/cm³.

Se describen métodos para formar y suministrar partículas que incluyen un aminoácido en la Patente de EE.UU. N.º 6.586.008, titulada Use of Simple Amino Acids to Form Porous Particles During Spray Drying.

Proteínas/aminoácidos

Los excipientes proteicos pueden incluir albúminas tales como seroalbúmina humana (HSA), albúmina humana recombinante (rHA), gelatina, caseína, hemoglobina y similares. Los aminoácidos adecuados (fuera de los dileucil-péptidos de la invención), que también pueden funcionar como tampón, incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina, aspartamo, tirosina, triptófano y similares. Se prefieren los aminoácidos y polipéptidos que funcionan como agentes dispersantes. Los aminoácidos que entran en esta categoría incluyen aminoácidos hidrófobos tales como leucina, valina, isoleucina, triptófano, alanina, metionina, fenilalanina, tirosina, histidina y prolina. Los excipientes peptídicos que mejoran la dispersabilidad incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros y pentámeros que comprenden uno o más componentes de aminoácidos hidrófobos tales como los descritos anteriormente.

Hidratos de carbono

A modo de ejemplo no limitativo, los excipientes de hidratos de carbono pueden incluir monosacáridos tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa y similares; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa y similares; polisacáridos, como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones y similares; y alditos, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol, isomaltosa, trehalosa y similares.

Polímeros

A modo de ejemplo no limitativo, las composiciones también pueden incluir excipientes/aditivos poliméricos, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, celulosas derivatizadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón, dextratos (a modo de ejemplo no limitativo, las ciclodextrinas pueden incluir 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, beta-ciclodextrina metilada aleatoriamente, dimetil-alfa-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-1-alfa-ciclodextrina, glucosil-2-alfa-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina), polietilenglicoles y pectina también pueden usarse.

Las partículas muy dispersables administradas comprenden un agente bioactivo y un polímero, copolímero o mezcla biocompatible y preferentemente biodegradable. Los polímeros se pueden adaptar para optimizar diferentes características de la partícula, incluyendo: i) interacciones entre el agente que se va a suministrar y el polímero para proporcionar estabilización del agente y retención de la actividad tras la administración; ii) tasa de degradación del polímero y, por lo tanto, tasa de perfiles de liberación del fármaco; iii) características de la superficie y capacidades de direccionamiento mediante modificación química; y iv) porosidad de la partícula.

Se pueden usar polímeros que erosionan la superficie, tales como polianhídridos, para formar las partículas. Por ejemplo, se pueden usar polianhídridos tales como poli[anhídrido de (p-carboxifenoxi)hexano] (PCPH). Se describen polianhídridos biodegradables en la Pat. de EE. UU. N.º 4.857.311. También se pueden usar polímeros de erosión en masa, como los basados en poliésteres que incluyen poli(hidroxiácidos). Por ejemplo, se pueden usar ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) o copolímeros de los mismos para formar las partículas. El poliéster también puede tener un grupo cargado o funcionalizable, tal como un aminoácido. En una realización preferida, las partículas con propiedades de liberación controlada pueden estar formadas por poli(ácido D,L-láctico) y/o poli(ácido DL-láctico-co-glicólico) ("PLGA") que incorporan un tensioactivo tal como dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC).

Otros polímeros incluyen poliamidas, policarbonatos, polialquilenos tales como polietileno, polipropileno, poli(etilenglicol), óxido de polietileno), poli(tereftalato de etileno), compuestos de polivinilo tales como alcoholes polivinílicos, éteres polivinílicos y ésteres polivinílicos, polímeros de ácidos acrílicos y metacrílicos, celulosas y otros polisacáridos, y péptidos o proteínas, o copolímeros o mezclas de los mismos. Los polímeros pueden seleccionarse o modificarse para que tengan la estabilidad y las tasas de degradación apropiadas *in vivo* para diferentes aplicaciones de suministro controlado de fármacos.

Las partículas muy dispersables se pueden formar a partir de copolímeros de injerto de poliéster funcionalizados, como se describe en Hrkach *et al.*, *Macromolecules*, 28: 4736-4739 (1995); y Hrkach *et al.*, "Poly(L-Lactic acid-co-amino acid) Graft Copolymers: A Class of Functional Biodegradable Biomaterials" en *Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications*, ACS Symposium N. de Serie 627, Raphael M, Ottenbrite *et al.*, Eds., American Chemical Society, Capítulo 8, págs. 93-101, 1996.

En una realización preferida de la invención, se administran partículas muy dispersables que incluyen un agente bioactivo y un fosfolípido. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen, entre otros, fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos de fosfolípidos incluyen, pero sin limitación, fosfatidilcolinas, dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC), dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), distearoil fosfatidilcolina (DSPC), dipalmitoil fosfatidil glicerol (DPPG) o cualquier combinación de los mismos. Los expertos en la materia conocen otros fosfolípidos. En una realización preferida, los fosfolípidos son endógenos del pulmón.

El fosfolípido puede estar presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente el 0 y aproximadamente el 90 % en peso. Más comúnmente, puede estar presente en las partículas en una cantidad que varía de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 60 % en peso.

En otra realización de la invención, los fosfolípidos o combinaciones de los mismos se seleccionan para impartir propiedades de liberación controlada a las partículas muy dispersables. La temperatura de transición de fase de un fosfolípido específico puede ser inferior, similar o superior a la temperatura corporal fisiológica de un paciente. Las temperaturas de transición de fase preferidas varían de 30 grados C a 50 grados C (por ejemplo, dentro de ± 10 grados de la temperatura corporal normal del paciente). Al seleccionar fosfolípidos o combinaciones de fosfolípidos según su temperatura de transición de fase, las partículas se pueden adaptar para que tengan propiedades de liberación controlada. Por ejemplo, al administrar partículas que incluyen un fosfolípido o una combinación de fosfolípidos que tienen una temperatura de transición de fase superior a la temperatura corporal del paciente, se puede ralentizar la liberación del precursor, agonista o cualquier combinación de precursores y/o agonistas de la dopamina. Por otro lado, se puede obtener una liberación rápida al incluir en las partículas fosfolípidos que tienen temperaturas de transición más bajas.

Enmascaramiento del sabor, aroma, otros

Como también se ha descrito anteriormente, las formulaciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, divulgadas en el presente documento y composiciones relacionadas, pueden incluir además uno o más agentes de enmascaramiento del sabor, tales como agentes saporíferos, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro de sodio), edulcorantes, antioxidantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80"), ésteres de sorbitán, sacarina (por ejemplo, sacarina sódica u otras formas de sacarina, que como se indica en otra parte del presente documento pueden estar presentes en determinadas realizaciones en concentraciones específicas o en relaciones molares específicas en relación con un compuesto derivado de fenilaminopirimidina tal como imatinib), bicarbonato, ciclodextrinas, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas), ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol) y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes y/o aditivos farmacéuticos adecuados para su uso en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19.^a ed., Williams & Williams, (1995), y en "Physician's Desk Reference", 52.^a ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998).

A modo de ejemplo no limitativo, los agentes de enmascaramiento del sabor en formulaciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otros compuestos inhibidores de tirosina cinasa, o sal del mismo, pueden incluir el uso de saporíferos, edulcorantes y otras diversas estrategias de recubrimiento, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa, dextrosa y lactosa, ácidos carboxílicos, mentol, aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como arginina, lisina y glutamato monosódico, y/o aceites saporíferos sintéticos y aromáticos saporíferos y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etc. y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceites de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de trébol, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceite de cítricos tales como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y pomelo, esencias de frutas que incluyen manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc. Los edulcorantes adicionales incluyen sacarosa, dextrosa, aspartamo (Nutrasweet®), acesulfamo-K, sucralosa y sacarina (por ejemplo, sacarina sódica u otras formas de sacarina, que como se indica en otra parte del presente documento pueden estar presentes en determinadas realizaciones en concentraciones específicas o en relaciones molares específicas en relación con un compuesto derivado de fenilaminopirimidina tal como imatinib), ácidos orgánicos (a modo de ejemplo no limitativo, ácido cítrico y ácido aspártico). Dichos aromas pueden estar presentes en una relación de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 4 por ciento en peso, y pueden estar presentes en cantidades menores o mayores como un factor de uno o más de la potencia del efecto sobre el aroma, solubilidad del saborizante, efectos del saborizante sobre la solubilidad u otras propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de otros componentes de la formulación u otros factores.

Otro enfoque para mejorar o enmascarar el sabor desagradable de un fármaco inhalado puede ser disminuir la solubilidad del fármaco, por ejemplo, los fármacos deben disolverse para interactuar con los receptores del gusto. Por lo tanto, administrar formas sólidas del fármaco puede evitar la respuesta gustativa y dar como resultado el efecto de sabor mejorado deseado. En el presente documento se describen métodos no limitativos para disminuir la solubilidad de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por ejemplo, mediante el uso en la formulación de formas de sal particulares del compuesto derivado de fenilaminopirimidina, tal como la formación de complejos con ácido xinafoico, ácido oleico, ácido esteárico y/o ácido pamoico. Los agentes coprecipitantes adicionales incluyen dihidropiridinas y un polímero tal como polivinilpirrolidona.

Además, el enmascaramiento del sabor puede lograrse mediante la creación de vesículas lipófilas. Los agentes de recubrimiento o protección adicionales incluyen dextratos (a modo de ejemplo no limitativo, las ciclodextrinas pueden incluir 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, beta-ciclodextrina metilada

aleatoriamente, dimetil-alfa-ciclodextrina, dimetil-beta-ciclodextrina, maltosil-alfa-ciclodextrina, glucosil-1-alfa-ciclodextrina, glucosil-2-alfa-ciclodextrina, alfa-ciclodextrina, beta-ciclodextrina, gamma-ciclodextrina y sulfobutiléter-beta-ciclodextrina), celulosas modificadas tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileo, azúcares y alcoholes de azúcar, ceras, lacas, acrílicos y mezclas de los mismos. A modo de ejemplo no limitativo, otros métodos para suministrar formas no disueltas de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, de acuerdo con determinadas realizaciones, o, en otras realizaciones, formas no disueltas de un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, son administrar el fármaco solo o en una formulación simple que no afecta la solubilidad, tal como una formulación cristalina micronizada, de polvo seco, secada por pulverización y/o en nanosuspensión.

Una alternativa de acuerdo con determinadas realizaciones preferidas diferentes es incluir agentes modificadores del sabor en la formulación de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. Estas realizaciones contemplan incluir en la formulación una sustancia de enmascaramiento del sabor que se mezcla, recubre o combina de otro modo con el compuesto de medicamento activo de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, o una sal del mismo. La inclusión de uno o más de dichos agentes en estas formulaciones también puede servir para mejorar el sabor de compuestos farmacológicamente activos adicionales que se incluyen en las formulaciones además del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por ejemplo, un agente mucolítico. Los ejemplos no limitativos de dichas sustancias modificadoras del sabor incluyen fosfolípidos ácidos, lisofosfolípidos, succinato de polietilenglicol de tocoferol y ácido embónico (pamoato). Muchos de estos agentes se pueden usar solos o en combinación con un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo (o una sal del mismo) o, en realizaciones separadas, un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para administración en aerosol.

Agentes mucolíticos

Los métodos para producir formulaciones que combinan agentes para reducir la viscosidad del esputo durante el tratamiento con aerosol con un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, incluyen los siguientes. Estos agentes se pueden preparar en una combinación fija o se pueden administrar en sucesión con una terapia con un compuesto en aerosol de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo.

El agente que se prescribe con más frecuencia es la N-acetilcisteína (NAC), que despolimeriza la mucosidad *in vitro* rompiendo los puentes disulfuro entre las macromoléculas. Se supone que dicha reducción de la tenacidad del esputo facilita su eliminación del aparato respiratorio. Además, la NAC puede actuar como un depurador de radicales de oxígeno. La NAC se puede tomar por vía oral o por inhalación. No se han estudiado formalmente las diferencias entre estos dos métodos de administración. Después de la administración oral, la NAC se reduce en cisteína, un precursor del antioxidante glutatión, en el hígado y el intestino. Las propiedades antioxidantes podrían ser útiles para prevenir el deterioro de la función pulmonar en la fibrosis quística (FQ) o enfermedades fibróticas pulmonares (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática). La NAC nebulizada se prescribe comúnmente a pacientes con FQ, en particular en Europa continental, para mejorar la expectoración del esputo al reducir su tenacidad. El objetivo final de esto es frenar el deterioro de la función pulmonar en la FQ.

El L-lisina-N-acetilcisteinato (ACC) o Nacystelyn (NAL) es un agente mucoactivo novedoso que posee propiedades mucolíticas, antioxidantes y antiinflamatorias. Químicamente, es una sal de ACC. Este fármaco parece presentar una actividad superior a su molécula original ACC debido a una actividad mucolítica sinérgica de L-lisina y ACC. Además, su pH casi neutro (6,2) permite su administración en los pulmones con una incidencia muy baja de broncoespasmo, lo que no ocurre con el ACC ácido (pH 2,2). El NAL es difícil de formular en forma inhalada porque la dosis pulmonar requerida es muy alta (aproximadamente 2 mg) y el fármaco micronizado es pegajoso y cohesivo, por lo que es problemático producir una formulación redispersable. El NAL se desarrolló inicialmente como un inhalador de dosis medida (MDI) que contenía clorofluorocarbono (CFC) porque esta forma era la más fácil y la más rápida de desarrollar para comenzar los estudios preclínicos y los primeros estudios clínicos. El MDI de NAL suministró 2 mg por inhalación, de los cuales aproximadamente el 10 % podía llegar a los pulmones de voluntarios sanos. Uno de los principales inconvenientes de esta formulación era el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, ya que se necesitaban hasta 12 inhalaciones para obtener la dosis requerida. Además, la eliminación progresiva de los gases CFC de los medicamentos combinada con los problemas de coordinación que se encuentran en una gran proporción de la población de pacientes (12) han llevado al desarrollo de una nueva forma galénica de NAL. Se eligió una formulación de inhalador de polvo seco (DPI) para resolver los problemas de cumplimiento con los MDI y combinarla con una forma óptima, reproducible y cómoda para administrar el fármaco a la mayor cantidad posible de pacientes, incluidos los niños pequeños.

La formulación DPI de NAL implicó el uso de una lactosa no convencional (generalmente reservada para la compresión directa de comprimidos), es decir, una β -lactosa anhidra secada en rodillo (RD). Cuando se ensayó *in vitro* con un dispositivo DPI monodosis, esta formulación en polvo produce una fracción de partículas finas (FPF) de al menos el 30 % de la dosis nominal, es decir, tres veces más alta que con los MDI. Este enfoque se puede usar en combinación con un compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, para la administración conjunta o la terapia combinada fija.

Además de la actividad mucolítica, la actividad excesiva de la elastasa de los neutrófilos en las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística (FQ) produce daño pulmonar progresivo. La alteración de los enlaces disulfuro de la elastasa por agentes reductores puede modificar su actividad enzimática. Se examinaron tres sistemas reductores de ditiol de origen natural para determinar sus efectos sobre la actividad de la elastasa: 1) Sistema de tioredoxina de *Escherichia coli* (Trx), 2) sistema de tioredoxina humana recombinante (rhTrx) y 3) ácido dihidrolipoico (DHLLA). Los sistemas Trx consistían en Trx, Trx reductasa y NADPH. Como se muestra mediante un ensayo espectrofotométrico de la actividad de la elastasa, los dos sistemas Trx y DHLLA inhibieron la elastasa de neutrófilos humanos purificada, así como la actividad elastolítica presente en la fase soluble (sol) del esputo de FQ. La eliminación de cualquiera de los tres componentes del sistema Trx evitó la inhibición. En comparación con los monotioles N-acetilcisteína y glutatión reducido, los ditiolos mostraron una mayor inhibición de la elastasa. Para optimizar la Trx como herramienta de investigación, se sintetizó una forma reducida estable de rhTrx y se usó como un solo componente. La reducción de rhTrx inhibió la elastasa purificada y la elastasa de la sol del esputo de FQ sin NADPH o Trx reductasa. Debido a que Trx y DHLLA tienen efectos mucolíticos, se investigaron los cambios en la actividad de la elastasa después del tratamiento mucolítico. El esputo de FQ sin procesar se trató directamente con rhTrx reducida, el sistema Trx, DHLLA o DNasa. El sistema Trx y DHLLA no aumentaron la actividad de la elastasa, mientras que el tratamiento con rhTrx reducida aumentó la actividad de la sol elastasa en un 60 %. Por el contrario, la actividad de la elastasa después del tratamiento con DNasa aumentó en un 190 %. La capacidad de Trx y DHLLA para limitar la actividad de la elastasa combinada con sus efectos mucolíticos hace que estos compuestos sean terapias potenciales para la FQ.

Además, los haces de F-actina y ADN presentes en el esputo de los pacientes con fibrosis quística (FQ) pero ausentes en el líquido normal de las vías respiratorias contribuyen a alterar las propiedades viscoelásticas del esputo, lo que inhibe la eliminación del líquido infectado de las vías respiratorias y exacerba la patología de la FQ. Un enfoque para alterar estas propiedades adversas es eliminar estos agregados filamentosos usando DNasa para despolimerizar enzimáticamente el ADN en monómeros constituyentes y gelsolina para cortar la F-actina en fragmentos pequeños. Las altas densidades de carga superficial negativa en el ADN y la F-actina sugieren que los haces de estos filamentos, que por sí solos exhiben una fuerte repulsión electrostática, pueden ser estabilizados por cationes multivalentes tales como histonas, péptidos antimicrobianos y otras moléculas cargadas positivamente que prevalecen en el fluido de las vías respiratorias. Además, de hecho, se ha observado que los haces de ADN o F-actina formados después de la adición de histona H1 o lisozima se disuelven eficientemente por aniones multivalentes solubles tales como aspartato o glutamato poliméricos. La adición de poliaspartato o poliglutamato también dispersa los haces que contienen ADN y actina en el esputo de FQ y reduce los módulos elásticos de estas muestras a niveles comparables a los obtenidos después del tratamiento con DNasa I o gelsolina. La adición de ácido poliaspártico también aumentó la actividad de la DNasa cuando se añadió a muestras que contenían haces de ADN formados con histona H1. Cuando se añadió al esputo de FQ, el ácido poliaspártico redujo significativamente el crecimiento de bacterias, lo que sugiere la activación de factores antibacterianos endógenos. Estos hallazgos sugieren que los aniones multivalentes solubles tienen potencial, solos o en combinación con otros agentes mucolíticos, para disociar selectivamente los grandes haces de biopolímeros cargados que se forman en el esputo de FQ.

Por lo tanto, NAC, heparina no fraccionada, glutatión reducido, ditiolos, Trx, DHLLA, otros monotioles, DNasa, domasa alfa, formulaciones hipertónicas (por ejemplo, osmolalidades superiores a aproximadamente 350 mOsmol/kg), aniones multivalentes tales como aspartato o glutamato poliméricos, glucosidasas y otros ejemplos enumerados anteriormente, se pueden combinar con compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de la tirosina cinasa, o sal del mismo, y otros agentes mucolíticos para la administración en aerosol para mejorar la actividad antifibrótica y/o antiinflamatoria a través de una mejor distribución a partir de una viscosidad reducida del esputo y un resultado clínico mejorado a través de una función pulmonar mejorada (a partir de una mejor movilidad del esputo y depuración mucociliar) y una disminución del daño al tejido pulmonar a partir de la respuesta inflamatoria inmunitaria.

Caracterización de los dispositivos de inhalación

La eficiencia de un dispositivo de inhalación en particular se puede medir de muchas maneras diferentes, incluido un análisis de las propiedades farmacocinéticas, la medición del porcentaje de deposición pulmonar, la medición de la dosis de suministro respirable (RDD), la determinación de las velocidades de salida, los valores de desviación geométrica estándar (GSD) y los valores del diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD), entre otros.

Se conocen métodos y sistemas para examinar un dispositivo de inhalación particular. Uno de dichos sistemas consiste en un medio informático y un cilindro hueco en un medio de bombeo con una pieza de conexión a la que se va a conectar un dispositivo de inhalación. En el medio de bomba hay un vástago de pistón que sobresale del cilindro hueco. Una unidad de accionamiento lineal se puede activar de tal manera que uno o más patrones de respiración se

simulen en la pieza de conexión del medio de bombeo. Para poder realizar la evaluación del dispositivo de inhalación, el ordenador está conectado en una configuración ventajosa con un medio de transmisión de datos. Con la ayuda del medio de transmisión de datos, el ordenador se puede conectar con otro ordenador con bancos de datos específicos, para intercambiar los datos de los patrones de respiración. De esta manera, se puede formar muy rápidamente una biblioteca de patrones de respiración que sea lo más representativa posible. La Pat. de EE.UU. N.º 6.106.479 divulga este método para examinar un dispositivo de inhalación con más detalle.

Perfil farmacocinético

La farmacocinética se ocupa de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Un perfil farmacocinético comprende una o más mediciones biológicas diseñadas para medir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de una sustancia farmacológica. Una forma de visualizar un perfil farmacocinético es mediante una curva de concentración plasmática sanguínea, que es un gráfico que representa la concentración plasmática sanguínea media del principio activo en el eje Y y el tiempo (normalmente en horas) en el eje X. Algunos parámetros farmacocinéticos que pueden visualizarse por medio de una curva de concentración en plasma sanguíneo incluyen:

- $C_{m\acute{a}x}$: La concentración plasmática máxima en un paciente.
- AUC: área bajo la curva
- TOE: tiempo de exposición
- $T_{1/2}$: período de tiempo que tarda la cantidad de fármaco en un paciente en reducirse a la mitad
- $T_{m\acute{a}x}$: El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima en un paciente

La farmacocinética (PK) se ocupa de la evolución temporal de la concentración en el cuerpo de un agente terapéutico, tal como el compuesto de imatinib, o un derivado de fenilaminopirimidina. La farmacodinámica (PD) se ocupa de la relación entre la farmacocinética y la eficacia *in vivo*. Los parámetros PK/PD correlacionan el agente terapéutico, tal como la exposición, con una actividad eficaz. Por consiguiente, para predecir la eficacia terapéutica de un agente terapéutico, tal como con diversos mecanismos de acción, se pueden usar diferentes parámetros PK/PD.

Se puede usar cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración plasmática sanguínea en seres humanos después de la administración de una formulación que comprende imatinib o un compuesto derivado de fenilaminopirimidina descrito en el presente documento, y así establecer si dicha formulación cumple con los criterios farmacocinéticos establecidos en el presente documento. Por ejemplo, pero sin limitarse de ninguna manera, se puede utilizar un tipo de estudio cruzado aleatorio de dosis única usando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos puede ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y típicamente es de aproximadamente 8 o más, aunque en determinadas realizaciones se puede usar un grupo más pequeño. En una realización, un sujeto recibe la administración, en el momento cero, de una dosis única de una mezcla de inhalación de prueba que comprende un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina. Se extraen muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración y en varios intervalos después de la administración. El plasma se puede separar de las muestras de sangre mediante centrifugación y el plasma separado se analiza, por ejemplo, mediante un procedimiento validado de cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de peso en tándem (LC/APCI-MS/MS) tal como, por ejemplo, los descritos en Ramu *et al.*, Journal of Chromatography B, 751:49-59 (2001). En otras realizaciones, se pueden recopilar datos de un solo sujeto y se pueden usar para construir un perfil pK y pueden ser indicativos de un perfil farmacocinético mejorado. Aún en otras realizaciones más, se pueden usar modelos *in vitro* apropiados para construir un perfil pK y pueden demostrar o indicar un perfil farmacocinético mejorado.

En algunas realizaciones, se puede obtener un perfil pK humano mediante el uso de escala alométrica. En una realización, los datos de los pulmones de rata con aerosol y la administración en plasma se gradúan según una escala para proporcionar una indicación de posibles datos humanos. En una realización, la graduación alométrica usa parámetros establecidos en la US FDA Guidance for Industry - Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.

Cualquier mezcla inhalable acuosa que proporcione el perfil farmacocinético deseado puede ser adecuada para la administración de acuerdo con los presentes métodos.

Como se usa en el presente documento, el "período pico" de la concentración *in vivo* de un fármaco se define como el tiempo del intervalo de dosificación del fármaco cuando la concentración del fármaco no es inferior al 50 % de su concentración plasmática máxima o en el sitio de la enfermedad. En algunas realizaciones, se usa "período pico" para describir un intervalo de dosificación del compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina.

En algunas realizaciones, cuando se considera el tratamiento de enfermedades pulmonares, un método o sistema descrito en el presente documento proporciona al menos una mejora de dos veces en el perfil farmacocinético para el tratamiento de la enfermedad pulmonar. En algunas realizaciones, los métodos y sistemas descritos en el presente documento proporcionan al menos una mejora de dos veces en el perfil farmacocinético del tejido pulmonar del

compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, en comparación con la administración oral.

En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se administra a un ser humano por inhalación se puede calcular midiendo la cantidad de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, y los metabolitos asociados que se encuentran en la orina. En algunas realizaciones, aproximadamente el 80 % del imatinib administrado se excreta en la orina. En algunas realizaciones, el cálculo basado en el compuesto y los metabolitos en la orina se puede realizar a través de una recolección de orina de 48 horas (después de una única administración), por lo que la cantidad total de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, suministrado al ser humano es la suma del imatinib medido y sus metabolitos. A modo de ejemplo no limitativo, sabiendo que se excreta el 80 % de imatinib, una medición urinaria de la suma de 50 mg de imatinib y sus metabolitos se traduciría en una dosis suministrada de aproximadamente 63 mg (50 mg divididos por el 80 %). Si, a modo de ejemplo no limitativo, la fracción de partículas finas (FPF) del aerosol inhalado es del 75 %, se puede suponer que aproximadamente el 75 % del fármaco se depositó en el pulmón (y aproximadamente el 25 % se tragó y, posteriormente, se absorbió en el intestino, con el 80 % excretado en la orina). Al integrar estos dos cálculos, de una dosis administrada de 63 mg (medida por excreción urinaria), aproximadamente 47 mg sería la cantidad de imatinib en aerosol inhalado que se suministra al pulmón (la RDD real; calculada como el producto de 63 mg y una FPF del 75 %). Esta RDD se puede usar en una diversidad de cálculos, incluida la concentración en el tejido pulmonar.

En algunas realizaciones, el método o los sistemas descritos en el presente documento proporcionan perfiles farmacocinéticos de compuestos de imatinib o derivados de fenilaminopirimidina como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el método o los sistemas descritos en el presente documento proporcionan perfiles farmacocinéticos de compuestos derivados de imatinib o fenilaminopirimidina como en los Ejemplos 6 y 7.

En algunas realizaciones, la eficacia de los compuestos de imatinib o derivados fenilaminopirimidina en el tratamiento de la fibrosis pulmonar se logra mediante la administración repetida a un ser humano por inhalación. En algunas realizaciones, la administración de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, a un ser humano por inhalación proporciona niveles de $C_{\text{máx}}$ más altos en comparación con el suministro oral. En algunas realizaciones, las soluciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, que se administran por inhalación proporcionan niveles de $C_{\text{máx}}$ más altos en comparación con el suministro oral. En algunas realizaciones, el período pico se usa para definir la pauta posológica óptica del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo. En algunas realizaciones, las soluciones de compuestos de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administran más de una vez a la semana.

Pequeñas dosis de aerosol intratraqueal proporcionan una $C_{\text{máx}}$ pulmonar alta y un AUC baja que se eliminan rápidamente. Todos los estudios en seres humanos, animales e *in vitro* indican que la eficacia de imatinib depende de la dosis (es decir, dosis más altas se correlacionan con una eficacia mejorada) y sugieren que la $C_{\text{máx}}$ es un factor clave en la eficacia de imatinib. Si bien la $C_{\text{máx}}$ pulmonar parece importante para la eficacia, una exposición más regular a imatinib también parece importante para mejorar este efecto. En algunas realizaciones, en el contexto del tratamiento de enfermedades pulmonares en un ser humano, la administración directa a los pulmones más frecuente del compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, puede proporcionar beneficios a través de la dosificación repetida de $C_{\text{máx}}$ alta y proporcionando una exposición más regular al agente terapéutico activo.

En algunas realizaciones, en el presente documento se describe un método para el tratamiento de una enfermedad pulmonar en un mamífero que comprende administrar directamente a los pulmones del mamífero que lo necesite un compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, en una pauta posológica continua, en donde la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o derivado de fenilaminopirimidina u otro inhibidor de tirosina cinasa es superior a 0,1 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a 0,5 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, es superior a 1,0 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a 5 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a 10 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a 15 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar observada de una dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, es superior a 20 µg/g de tejido pulmonar. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ en

fenilaminopirimidina. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra por inhalación al ser humano. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, o un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, se administra más de una vez a la semana. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra en una pauta posológica diaria continua. En algunas realizaciones, las dosis únicas de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administran más de una vez a la semana, más de dos veces a la semana, más de tres veces a la semana, más de cuatro veces a la semana, más de cinco veces a la semana, más de seis veces a la semana o diariamente. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra tres veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra cinco veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra seis veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra cada dos días. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra dos veces a la semana.

En algunas realizaciones, las dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, empleadas para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en seres humanos están típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo/kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, las dosis de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, empleadas para el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en seres humanos están típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 3,3 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo/kg de peso corporal por dosis. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se presenta convenientemente en dosis divididas que se administran simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se presenta convenientemente en dosis divididas que se administran en porciones equivalentes dos veces al día.

En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra por inhalación diariamente al ser humano. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra por vía oral al ser humano a una dosis de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra por vía oral al ser humano a una dosis de aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 3,3 mg de compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, por kg de peso corporal por dosis. En algunas realizaciones, el compuesto de imatinib, o sal del mismo, un derivado de fenilaminopirimidina, o sal del mismo, u otro inhibidor de tirosina cinasa, o sal del mismo, se administra por inhalación al ser humano en una pauta posológica diaria continua.

La expresión "pauta posológica continua" se refiere a la administración de un agente terapéutico particular a intervalos regulares. En algunas realizaciones, la pauta posológica continua se refiere a la administración de un agente terapéutico particular a intervalos regulares sin ningún descanso del fármaco del agente terapéutico particular. En algunas otras realizaciones, la pauta posológica continua se refiere a la administración de un agente terapéutico particular en ciclos alternos de administración del fármaco seguidos de un descanso del fármaco (por ejemplo, período de lavado) del agente terapéutico particular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, cinco veces a la semana, seis veces a la semana, siete veces a la semana, cada

dos días, cada tres días, cada cuatro días, diariamente durante una semana seguida de una semana sin administración del agente terapéutico, diariamente durante dos semanas seguidas de una o dos semanas sin administración del agente terapéutico, diariamente durante tres semanas seguidas de una, dos o tres semanas sin administración del agente terapéutico, diariamente durante cuatro semanas seguidas de una, dos, tres o cuatro semanas sin administración del agente terapéutico, administración semanal del agente terapéutico seguida de una semana sin administración del agente terapéutico, o administración quincenal del agente terapéutico seguida de dos semanas sin administración del agente terapéutico.

La expresión "pauta posológica diaria continua" se refiere a la administración de un agente terapéutico particular todos los días aproximadamente a la misma hora cada día.

En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina se administra una vez al día. En algunas otras realizaciones, la cantidad de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina se administra dos veces al día. En algunas otras realizaciones, la cantidad de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina se administra tres veces al día.

En determinadas realizaciones en donde no se observa una mejora en el estado de la enfermedad o afección en el ser humano, se aumenta la dosis diaria de un compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina. En algunas realizaciones, se cambia una pauta posológica de una vez al día a una pauta posológica de dos veces al día. En algunas realizaciones, se emplea una pauta posológica de tres veces al día para aumentar la cantidad de compuesto de imatinib o un derivado de fenilaminopirimidina que se administra. En algunas realizaciones, se aumenta la frecuencia de administración por inhalación para proporcionar niveles altos repetidos de $C_{m\acute{a}x}$ de forma más regular. En algunas realizaciones, se aumenta la frecuencia de administración por inhalación para proporcionar una exposición sostenida o más regular al imatinib. En algunas realizaciones, se aumenta la frecuencia de administración por inhalación para proporcionar niveles altos repetidos de $C_{m\acute{a}x}$ de manera más regular y proporcionar una exposición sostenida o más regular al imatinib.

En algunas realizaciones, la cantidad de dosis altas repetidas de $C_{m\acute{a}x}$ que proporcionan una exposición más regular al agente terapéutico activo que se administra al ser humano varía según factores tales como, pero sin limitación, la condición y la gravedad de la enfermedad o afección, y la identidad (por ejemplo, el peso) del ser humano, y los agentes terapéuticos adicionales particulares que se administran (si corresponde).

Ejemplos

Ejemplo 1. Plataforma de cribado de compuestos.

Se cortan en trozos tejidos pulmonares procedentes de rata y ser humano y se colocan en una placa de Petri de poliestireno que contiene antibióticos/antimicóticos y medio LG DMEM-FBS al 10 %-P/S al 1 %. Las células se expanden en medio LG DMEM-FBS al 10 %-P/S al 1 % hasta que se dispone de una cantidad adecuada de células. Todos los experimentos se realizarán antes del pase 10. Los fibroblastos pulmonares humanos y de rata expandidos se tripsinizan y se colocan en placas de 6 pocillos que contienen un cubreobjetos, factor de adhesión y medio, seguido de una incubación durante una noche. Después de la incubación, el medio se cambia a FBS al 1 %-LG DMEM. La diferenciación y/o proliferación de fibroblastos a miofibroblastos se induce con 2,5 a 10 ng/ml de factor de crecimiento tumoral beta 1 (TGF-beta1) activo. La cinética de la aparición de miofibroblastos diferenciados se mide evaluando las células incubadas a las 12, 24, 36, 48 y 72 horas posteriores a la inducción de TGF-beta1. Cada condición celular se realiza por triplicado. En cada punto temporal, las células se fijan con paraformaldehído y se tiñen con F-actina, DAPI y alfa-SMA (para determinar la formación de miofibroblastos). La proliferación se cuantifica microscópicamente. Este método puede emplear estirpes celulares diferentes, tales como células de músculo liso arterial pulmonar, o puede inducirse por otras citocinas, tales como un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Después de procesar las células para determinar la inmunohistoquímica, se tomarán imágenes de las células con un microscopio de fluorescencia Olympus 1X-81 y se analizarán con el programa informático Metamorph Premier.

Para evaluar el efecto de un fármaco sobre la proliferación de fibroblastos, diferenciación y/o la producción de colágeno, pueden añadirse agentes terapéuticos potenciales al mismo tiempo, antes o después de la adición de TGF β , PDGF u otra citocina inductora. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos potenciales incluyen todos los enumerados en el presente documento. Por otra parte, la adición de agentes terapéuticos potenciales puede realizarse para imitar el perfil farmacocinético *in vivo* de un fármaco. A modo de ejemplo, un fármaco administrado por vía oral para una indicación pulmonar tendría una fase de absorción vascular y pulmonar, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, AUC y semivida de eliminación características. En comparación, un fármaco inhalado puede presentar características farmacocinéticas que difieren de las de la vía oral. Por ejemplo, la inhalación puede proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ pulmonar más alta, un $T_{m\acute{a}x}$ pulmonar más rápido, un AUC pulmonar más alta, eliminarse rápidamente del pulmón y/o puede dar como resultado un fármaco menos residual. A modo de ejemplo no limitativo, para emplear el ensayo descrito en el presente documento, un fármaco oral en consideración para suministro por aerosol inhalado puede exponerse a fibroblastos u otro tipo de célula en presencia de TGF-beta (u otra citocina) usando el perfil farmacocinético oral real o estimado de ese fármaco. Por separado o en paralelo, en un conjunto separado de pocillos, exponer el mismo tipo de célula en presencia de TGF-beta (u otra citocina) usando el perfil farmacocinético inhalado real o estimado de ese fármaco. Esto

puede lograrse mediante dilución o adición en el transcurso del tiempo del potencial terapéutico. Por otra parte, este ensayo puede usarse para imitar la exposición repetida a TGF-beta u otra citocina y/o la pauta terapéutica (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día) para evaluar el efecto que esto puede tener sobre la antiproliferación, la antidiferenciación, la producción anticolágeno y/u otro criterio de valoración medible del fármaco.

A modo de ejemplo no limitativo, los marcadores de activación de fibroblastos, la proliferación y/o la diferenciación de miofibroblastos y la producción de colágeno pueden incluir alfa-SMA, SMAD, GAPDH, HSP47, procolágeno, marcadores de respuesta de proteína más plegadas (UPR, por ejemplo, GRP78) del retículo endoplásmico y muchos otros. La detección de estos componentes puede realizarse mediante análisis de transferencia de Western y Northern, microscopía, señalización de fosforilación, tecnología de matrices de genes y proteínas y análisis metagenómico.

Además de identificar fármacos individuales que interfieren con la proliferación de fibroblastos, la diferenciación y la producción de colágeno de miofibroblastos, este ensayo también puede emplearse para evaluar el efecto de combinaciones farmacológicas. Además, a través de estos fármacos que tienen diferentes objetivos, este y otras variaciones de este ensayo pueden usarse para analizar el papel de diferentes objetivos en la formación de fibrosis y la enfermedad fibrótica, la formación de estroma y/o los procesos metastásicos asociados al estroma.

Ejemplo 2. Proliferación de fibroblastos inducida por PDGF

El impacto de imatinib, sorafinib y vargatef en la inhibición de la proliferación de fibroblastos inducida por PDGF se determinó en fibroblastos humanos primarios. Brevemente, se sembraron fibroblastos a razón de 2.500 células/pocillo en placas Falcon de fondo transparente planas de 96 pocillos en medio FBS al 10 %-F12/DMEM con Pen/Strep al 1 %. Estas células se dejaron en una incubadora a 37 grados (CO₂ al 5 %) durante 24 horas para permitir que las células se adhirieran a la placa. A continuación, el medio se eliminó, se lavó con PBS y se reemplazó el medio con medio FBS 0,5 %-F12/DMEM con Pen/Strep al 1 % durante 24 horas más. Para caracterizar el impacto de la duración de la exposición de cada fármaco en la inhibición de la proliferación, las células se trataron previamente con o sin fármaco (0,5 a 50 nM) durante 30 minutos, se lavaron y se reemplazaron por un medio FBS al 0,5 %-F12/DMEM con un Pen/Strep al 1 % +/-20 ng/ml de PDGF-BB (exposición al fármaco de corta duración que imita la farmacocinética de inhalación pulmonar) o un medio FBS al 0,5 %-F12/DMEM con Pen/Strep al 1 % +/-20 ng/ml de PDGF-BB y la concentración inicial del fármaco (exposición al fármaco de larga duración que imita la farmacocinética oral). Después de 72 horas las células viables se evaluaron usando el ensayo MTS. Las concentraciones del fármaco ensayadas no fueron citotóxicas (datos no mostrados).

Tabla 1. Impacto de imatinib y la duración de la exposición en la diferenciación de fibroblastos inducida por PDGF

Imatinib nM	Exposición a imatinib			
	Corta duración		Larga duración	
	Proliferación*	EEM	Proliferación*	EEM
0	0,457	0,103	0,457	0,102
0,5	0,422	0,119	0,486	0,119
5,0	0,330	0,167	0,406	0,143
50,0	0,197	0,277	0,322	0,185
*Proliferación relativa				

Los resultados de la Tabla 1 muestran que imatinib es sensible a la dosis en la inhibición de la proliferación de fibroblastos inducida por PDGF. Los datos también muestran que solo se requiere una exposición a corto plazo a imatinib para esta actividad con una concentración inhibitoria del cincuenta por ciento (CI50) superior a aproximadamente 50 nM.

Tabla 2. Impacto de sorafinib y la duración de la exposición en la diferenciación de fibroblastos inducida por PDGF

Sorafinib nM	Exposición a sorafinib			
	Corta duración		Larga duración	
	Proliferación*	EEM	Proliferación*	EEM
0	0,292	0,112	0,292	0,115
0,5	0,117	0,223	0,313	0,096
5,0	-0,010	0,447	0,175	0,226
50,0	-0,147	0,315	0,130	0,222
*Proliferación relativa				

Los resultados de la Tabla 2 muestran que sorafinib es sensible a la dosis en la inhibición de la proliferación de fibroblastos inducida por PDGF. Los datos también muestran que solo se requiere una exposición a corto plazo a sorafinib para esta actividad con una concentración inhibitoria del cincuenta por ciento (CI50) de aproximadamente 30 nM.

Tabla 3. Impacto de varatef y la duración de la exposición en la diferenciación de fibroblastos inducida por PDGF

Vargatef	Exposición a vargatef	
	Corta duración	Larga duración

nM	Proliferación*	EEM	Proliferación*	EEM
0	0,160	0,080	0,160	0,065
0,5	0,115	0,070	0,003	0,095
5,0	0,011	0,185	-0,359	0,120
50,0	-0,175	0,047	-0,642	0,068
*Proliferación relativa				

Los resultados de la Tabla 3 muestran que varatef es sensible a la dosis en la inhibición de la proliferación de fibroblastos inducida por PDGF. Los datos también muestran que solo se requiere una exposición a corto plazo a varatef para esta actividad con una concentración inhibitoria del cincuenta por ciento (CI50) de aproximadamente 3 nM.

Ejemplo 3. Estudio de cribado de sal de imatinib (ejemplo comparativo)

Se realizaron experimentos de cristalización en una microplaca de cuarzo de 96 pocillos para identificar formas de sal adecuadas de imatinib para su uso en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En este experimento, se mezclaron volúmenes estequiométricos de soluciones madre de imatinib (fármaco libre) en etanol (EtOH), dioxano, metanol (MeOH) o tetrahidrofurano (THF) y de los formadores de sal seleccionados en diversos disolventes (incluyendo agua) y posteriormente se evaporaron en un flujo de N₂ durante 2,5 días usando el sistema de canal de flujo descrito en la publicación PCT WO 03/026797 A2. Se registraron espectros Raman (con cinco acumulaciones por espectro) e imágenes de microscopía óptica para dos o más posiciones en cada pocillo cuando fue posible. La Tabla 4 enumera los formadores de sal, los disolventes usados para la formación de la solución madre, el comportamiento de las soluciones tras la mezcla, el aspecto de los residuos sólidos después de la evaporación y los resultados de la espectroscopía Raman para los experimentos de evaporación en cada pocillo. Los espectros Raman se evaluaron comparándolos con los espectros de los formadores de sal correspondientes, los disolventes relevantes y el material de partida cristalino (base libre de imatinib).

Tabla 4. Resumen de los resultados de cribado de sal de los experimentos de evaporación

Sal	Disolvente (para la base libre de imatinib)	Disolvente (para el formador de sal)	Observación tras mezclar los reactivos	Aspecto visual del residuo (después de la evaporación)
L-aspartato (ASP)	EtOH	H ₂ O	C	líquido
	dioxano	H ₂ O	C	amorfo
	MeOH	H ₂ O	C	película fina
	THF	H ₂ O	C	amorfo
citrato (CIT)	EtOH	EtOH	C	gotitas
	dioxano	dioxano	C	película fina
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo
edetato (EDTA)	EtOH	H ₂ O	S	parcialmente cristalino.
	dioxano	H ₂ O	S	parcialmente cristalino
	MeOH	H ₂ O	S	amorfo
	THF	H ₂ O	S	amorfo
fumarato (FUM)	EtOH	EtOH	C	morf. mixtas
	dioxano	dioxano	C	morf. mixtas
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo
bromhidrato (HBr)	EtOH	H ₂ O	C	película fina
	dioxano	H ₂ O	C	gotitas
	MeOH	H ₂ O	C	morf. mixtas
	THF	H ₂ O	Y	morf. mixtas
clorhidrato (HCl)	EtOH	H ₂ O	C	amorfo
	dioxano	H ₂ O	C	gotitas
	MeOH	H ₂ O	C	morf. mixtas
	THF	H ₂ O	Y	morf. mixtas
D-lactato (DLA)	EtOH	EtOH	C	amorfo
	dioxano	dioxano	C	líquido
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo
fosfato (PO ₄)	EtOH	H ₂ O	C	amorfo
	dioxano	H ₂ O	P	gotitas
	MeOH	H ₂ O	C	morf. mixtas
	THF	H ₂ O	C	morf. mixtas
propionato (PRT)	EtOH	EtOH	C	amorfo
	dioxano	dioxano	C	amorfo
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo
sacarinato (SAC)	EtOH	EtOH	C	amorfo
	dioxano	dioxano	C	amorfo
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo
sulfato (SO ₄)	EtOH	H ₂ O	Y	morf. mixtas
	dioxano	H ₂ O	Y	agujas finas
	MeOH	H ₂ O	Y	morf. mixtas
	THF	H ₂ O	Y	morf. mixtas
L-tartrato (LTA)	EtOH	EtOH	C	gotitas
	dioxano	dioxano	C	morf. mixtas
	MeOH	MeOH	C	amorfo
	THF	H ₂ O	C	amorfo

C = la solución permaneció incolora y macroscópicamente transparente, Y = la solución se volvió de color amarillo, P = se produjo precipitación (la solución se volvió turbia), o S = uno de los reactivos era una suspensión y permaneció así tras mezclarse.

Se realizaron experimentos de equilibrio de la suspensión usando los residuos sólidos obtenidos tras finalizar los experimentos de evaporación. Se añadieron cien microlitros de agua (H₂O), alcohol isopropílico (2PrOH), tolueno o acetato de etilo (EtOAc) a los pocillos apropiados. La placa se agitó a 300 rpm durante 72 horas con una temperatura que oscilaba entre 25°C y 35°C. Posteriormente, los disolventes se evaporaron en un flujo de N₂ seco durante ~2,5 días y la placa se examinó mediante espectroscopia Raman (con cinco acumulaciones por espectro) y microscopía óptica. Los resultados de los experimentos de equilibrio de la suspensión se presentan en la Tabla 5, usando las abreviaturas definidas anteriormente.

Tabla 5. Resumen de los resultados de los experimentos de equilibrio de la suspensión

Sal	Disolvente	Residuo (después de la evaporación)
L-aspartato (ASP)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	líquido/amorfo amorfo agujas finas morfologías mixtas
citrato (CIT)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo gotitas amorfo morfologías mixtas
edetato (EDTA)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo morfologías mixtas morfologías mixtas película amorfa
fumarato (FUM)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo amorfo morfologías mixtas varillas cristalinas
bromhidrato (HBr)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	morfologías mixtas amorfo mixto (incl. agujas) morfologías mixtas
clorhidrato (HCl)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo amorfo mixto (incl. agujas) morfologías mixtas
D-lactato (DLA)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo amorfo morfologías mixtas amorfo
fosfato (PO ₄)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo gotitas mixto (incl. agujas) morfologías mixtas
propionato (PRT)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo morfologías mixtas cristalino cristalino
sacarinato (SAC)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo gotitas amorfas gotitas amorfas gotitas amorfas
sulfato (SO ₄)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	película amorfa morfologías mixtas amorfo morfologías mixtas
L-tartrato (LTA)	H ₂ O 2PrOH tolueno EtOAc	amorfo amorfo cristalino amorfo

5 Se realizó una búsqueda rápida de posibles sales de la base libre de imatinib con un total de ocho mezclas de disolventes (cuatro para evaporación y cuatro para equilibrio de la suspensión) y doce formadores de sal. En todos los casos se usó una relación 1:1 del fármaco libre con respecto al formador de sal, y los disolventes se evaporaron posteriormente. Al finalizar las mediciones de Raman de los productos de los experimentos de evaporación, los residuos sólidos se suspendieron en cuatro disolventes y se osciló la temperatura entre 25 y 35°C durante tres días. Los disolventes se evaporaron posteriormente y los residuos sólidos se volvieron a examinar.

10 Los resultados de los experimentos de evaporación se encuentran en la Tabla 4 para mayor comodidad. Los resultados de los experimentos de equilibrio de la suspensión se presentan en la Tabla 5.

Aunque muchos de los productos de los experimentos de equilibrio de la suspensión eran cristalinos los espectros Raman revelaron que los cristales a menudo correspondían al material de partida de base libre. Solo se obtuvo un

nuevo compuesto líder, una sal de fumarato, de los experimentos de equilibrio de la suspensión, aunque los compuestos líderes de clorhidrato, bromhidrato y ácido fosfórico encontrados en los experimentos de evaporación se observaron de nuevo en los experimentos de equilibrio de la suspensión. El compuesto líder de L-aspartato ya no se observó, pero un pocillo mostró un espectro Raman similar al obtenido a partir del ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, lo que sugiere que también podría ser un polimorfo.

Ejemplo 4. Escalado y caracterización de la sal (ejemplo comparativo)

Basándose en las observaciones de cribado iniciales, se seleccionaron las siguientes sales de imatinib para el escalado y la caracterización.

Difracción de polvo de rayos X, Bruker D8 (G.16.SYS.S013):

Geometría de reflexión, Bragg-Brentano; radiación K_{α} de cobre, 40 kV/40 mA; ranura de divergencia variable; detector LynxEye con ventana de 3° ; tamaño de la etapa, $0,02^{\circ}2\theta$; tiempo de la etapa, 37 s. Las muestras se rotaron ($0,5$ rps) durante la medición.

Preparación de muestras: Las muestras se prepararon generalmente sin ningún tratamiento especial que no sea la aplicación de una ligera presión para obtener una superficie plana. Tipos de portamuestras de monocristal de silicio: a) soporte estándar para cribado de polimorfos, 0,1 mm de profundidad, se requieren menos de 20 mg de muestra; b) 0,5 mm de profundidad, 12 mm de diámetro de cavidad, se requieren aprox. 40 mg; c) 1,0 mm de profundidad, 12 mm de diámetro de cavidad, se requieren aprox. 80 mg. Normalmente, las muestras se midieron descubiertas. Las cubiertas de lámina de Kapton o PMMA "dom" siempre se indican en el difractograma con la identificación de la muestra.

corto

Difractómetro Bruker D8, Instrumento N.º G.16.SYS.S013

Programa informático para la evaluación de datos: EVA versión 14.0.0.0 (Nur zutreffend wenn im Röntgenlabor mit legacy Software ausgedruckt/ausgewertet)

Difractómetro Stoe

Stoe STADI P con detector MYTHEN1K, Instrumento N.º: G.52.SYS.S072, geometría de transmisión, monocromador de Ge curvado, radiación $Cu K\alpha_1$

Programa informático del instrumento: WinXPOW Versión 3.0.1.13 GMP

Preparación de muestras

Las muestras se preparan generalmente sin ningún tratamiento previo bajo un microscopio estereoscópico. Para mejorar la orientación aleatoria de las partículas, a veces las muestras se muelen suavemente antes de la preparación.

Para las pruebas de identificación, las muestras (2-20 mg) se intercalan entre dos películas de acetato de celulosa y se fijan en un soporte Stoe con una máscara de 8 mm. Si se requiere información cuantitativa, las muestras se introducen en una arandela de distancia de 12 mm (diámetro interno) con una película de acetato pegada en la parte inferior. Se puede usar grasa de silicona para fijar la película superior. Finalmente, se puede aplicar una ligera presión con un portaobjetos de vidrio para obtener una superficie plana.

El pretratamiento, si lo hubiera, el espesor de las arandelas, el posible uso de otras cubiertas de película o la celda de contención de seguridad (SCell) se informan y se convierten en parte de los datos electrónicos brutos.

El uso de arandelas de 0,4 o 0,8 mm que requieren aprox. 40/80 mg de material permite mejorar los límites de detección y la reproducibilidad, pero conduce a cierta pérdida de resolución de pico y precisión de $^{\circ}$ (2θ).

Parámetros de prueba estándar

Preparación estándar: sin arandela, entre películas de acetato; para muestras HiPo: arandela de 0,4 mm en SCell

Radiación: $Cu K\alpha_1$ con 40 kV, 40 mA

Colimador: $0,5 \times 10$ mm

Rotación de la muestra: 1 rps

Intervalo de barrido: al menos $1,5-40^{\circ}$ (2θ)

Distancia del detector: con una resolución intrínseca de $0,01^{\circ}$ (2θ)

Etapa del detector: 1° (2θ)

Tiempo por etapa: 12 segundos, dando como resultado un tiempo de medición total de aprox. 15 min

Clasificación: 2 canales = 1 punto de datos cada $0,02^{\circ}$ (2θ)

Fumarato de imatinib

Se suspendió 1:1,1 (base libre de imatinib)/(formador de sal) en 1:1 de dioxano/H₂O y se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 2 días con sonicación después de 1 día. Se formó un sólido cristalino.

El análisis por XRPD del fumarato de imatinib se presenta en la figura 2. Los picos representativos incluyen los de la siguiente Tabla:

Tabla 6. Picos representativos para fumarato de imatinib

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
8,05	64
11,91	25,1
16,04	32,7
16,27	24
17,38	26,7
19,98	34,1
20,88	26,3
23,78	81,7
24,51	100
25,84	28,9
26,73	51,9
28,92	41,3

Clorhidrato de imatinib

Se suspendió 1:1,1 (base libre de imatinib)/(formador de sal) en 1:1 de EtOH/2PrOH, se sometió a sonicación y a continuación se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 2 días. Se continuó con el ciclo de temperatura entre 25-35°C durante 2 días; se recuperó el sólido mediante centrifugación por filtración.

El análisis por XRPD del clorhidrato de imatinib se presenta en la figura 3. Los picos representativos incluyen los de la siguiente Tabla:

Tabla 7. Picos representativos para clorhidrato de imatinib

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,68	100
9,78	17
13,28	17
16,46	22,6
16,94	22,3
19,93	86,7
22,35	62,1
22,58	19,3
23,24	29,8
23,50	80,6
26,42	34,9
29,66	18,6

Fosfato de imatinib - Patrón 1

Se evaporó 1:1 (base libre de imatinib)/(formador de sal) a partir de ~5:2 de MeOH/H₂O. Se obtuvo y se examinó un sólido mayormente cristalino. El análisis por XRPD del fosfato de imatinib se presenta en la figura 4. Los picos representativos incluyen los de la siguiente Tabla:

Tabla 8. Picos representativos para fosfato de imatinib:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,71	73,9
7,343	100
10,04	40,3
10,98	44
16,75	15,4
22,03	11
23,53	13,7

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
33,30	8,5
33,88	5,2

No muestra evidencia de degradación.

5 Fosfato de imatinib - Patrón 2

Se suspendió 1:1,1 (base libre de imatinib)/(formador de sal) en ~4:1 de H₂O/THF y se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 1 día. El disolvente se evaporó. El sólido se suspendió en H₂O y se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 1 día. El disolvente se evaporó. El sólido se suspendió en tolueno y se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 5 días con sonicación periódica; se recuperó el sólido mediante centrifugación por filtración. La muestra restante se secó al vacío durante 5,5 horas. El sólido obtenido es bastante soluble en agua. El análisis elemental confirma que es un monofosfato.

El análisis por XRPD del fosfato de imatinib se presenta en la figura 5. Los picos representativos incluyen los de la siguiente Tabla:

Tabla 9. Picos representativos para fosfato de imatinib:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
3,68	8,2
7,34	100
10,99	35,9
14,65	6,2
14,81	4,3
18,35	4,7
22,05	6,5
24,85	2,6
33,35	3,4

El análisis por TG-FTIR de la muestra posterior al análisis por PXRD mostró una pérdida de H₂O del 10,9 % en peso entre 25°C y 180°C, seguida de descomposición. Esta pérdida de H₂O concuerda con la esperada teóricamente para un tetrahidrato de la sal monofosfato, pero las moléculas de H₂O no parecen estar fuertemente unidas.

Fosfato de imatinib - Patrón 3

Se suspendió 1:1 (base libre de imatinib, 300,9 mg)/(formador de sal, H₃PO₄, 12,155 ml/0,05 mol/l) en ~15 ml de MeOH a temperatura ambiente con sonicación periódica durante 2 min. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente en un flujo suave de N₂ para obtener un sólido. El sólido se suspendió en 1,5 ml de tolueno y se osciló la temperatura entre 25-35°C durante 3 días; se recuperó el sólido mediante centrifugación por filtración. La muestra restante se secó al vacío durante 2 horas. El análisis elemental confirma que es un monofosfato.

El análisis por XRPD del fosfato de imatinib se presenta en la figura 6. Los picos representativos incluyen los de la siguiente Tabla:

Tabla 10. Picos representativos para fosfato de imatinib:

Ángulo 2-Theta °	% de intensidad
6,13	58,3
7,55	72
8,93	100
14,08	47,7
17,28	67,1
17,82	91,9
18,86	46,3
19,89	38,6
21,06	55,7
21,67	37,2
23,93	46,6
24,35	54,4
24,66	62,7
25,32	38,6

Ejemplo 5: Formulaciones (las Tablas 11a-11e son ejemplos comparativos)

Las formulaciones representativas se describen en las siguientes Tablas.

5 **Table 11a, Imatinib mesylate Formulaci3ns**

Formulaci3n	Mesilato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina s3dica (mM)	Tamp3n de citrato (mM)	Tamp3n de fosfato (mM)	Tamp3n de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,8
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Mesilato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Mesilato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Mesilato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

(continuación)

Formulación	Mesilato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a. Miligramos/mililitros de imatinib

Se disolvieron rápidamente 36,4 mg de imatinib en forma de sal de mesilato en 7,5 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (aproximadamente 4,9 mg/ml). Sin embargo, las formulaciones de mesilato de imatinib disueltas se volvieron turbias después de 30 minutos a temperatura ambiente. Comparativamente, se disolvieron rápidamente 10,8 mg de imatinib en forma de sal de fosfato en 1,0 ml de cloruro de sodio al 0,9 % (aproximadamente 10,8 mg/ml), pero no se observó precipitación durante el siguiente período de observación de 1 semana para el fosfato de imatinib. Por otra parte, en ausencia de tampones adicionales, el fosfato de imatinib disuelto en agua dio como resultado un pH aceptable por inhalación de aproximadamente 5,1. El uso de solución salina en lugar de agua dio como resultado un pH igualmente aceptable. Las formulaciones 1 y 2 de fosfato de imatinib de la Tabla 11b fueron igualmente estables.

Table 11b. F, Imatinib phosphate Formulaciones

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	4,0	150	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
2	20,0	150	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
3	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
4	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
5	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
6	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
7	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
8	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
9	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
10	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
11	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
12	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
13	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
14	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
15	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
16	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
17	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
18	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,1
19	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
33	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
50	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
51	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
53	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
55	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
66	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
67	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
77	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
82	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
83	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
98	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Fosfato de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
99	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
107	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
113	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
114	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a. miligramos/mililitro de imatinib

Table 11c. Formulaciones de cloruro de imatinib

Formulación	Cloruro de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	7,0
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Cloruro de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Cloruro de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Cloruro de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Cloruro de imatinib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a, Milligram/milliliter imatinib

Tabla 11d. Formulaciones de fumarato de imatinib

Formulación	Imatinib Fumarate (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	5,0
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Imatinib Fumarate (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Imatinib Fumarate (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Imatinib Fumarate (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

(continuación)

Formulación	Imatinib Fumarate (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a, Milligram/mililitro imatinib

Tabla 11e. Formulaciones de tosilato de sorafenib

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	4,5
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

(continuación)

Formulación	Tosilato de sorafenib (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a, Milligram/milliliter sorafenib

Tabla 11f. Formulaciones de Vargatef

Formulación	Vargatef (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
1	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
2	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
3	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
4	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
5	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
6	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
7	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
8	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
9	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
10	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
11	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
12	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
13	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
14	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
15	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
16	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,0	c.s.	8,0
17	0,01	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
18	0,01	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
19	200	25	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
20	200	200	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
21	0,01	25	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
22	0,01	25	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
23	200	200	0,0	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
24	200	200	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Vargatef (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
25	0,01	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
26	0,01	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
27	200	0,0	25	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
28	200	0,0	200	0,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
29	0,01	0,0	25	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
30	0,01	0,0	25	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
31	200	0,0	200	5,0	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
32	200	0,0	200	0,1	0,1	0,0	0,0	c.s.	5,0
33	0,01	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
34	0,01	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
35	200	25	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
36	200	200	0,0	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
37	0,01	25	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
38	0,01	25	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
39	200	200	0,0	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
40	200	200	0,0	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
41	0,01	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
42	0,01	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
43	200	0,0	25	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
44	200	0,0	200	0,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
45	0,01	0,0	25	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
46	0,01	0,0	25	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
47	200	0,0	200	5,0	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
48	200	0,0	200	0,1	200	0,0	0,0	c.s.	5,0
49	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
50	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
51	200	25	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
52	200	200	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Vargatef (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
53	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
54	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
55	200	200	0,0	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
56	200	200	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
57	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
58	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
59	200	0,0	25	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
60	200	0,0	200	0,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
61	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
62	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
63	200	0,0	200	5,0	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
64	200	0,0	200	0,1	0,0	0,1	0,0	c.s.	6,5
65	0,01	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
66	0,01	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
67	200	25	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
68	200	200	0,0	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
69	0,01	25	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
70	0,01	25	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
71	200	200	0,0	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
72	200	200	0,0	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
73	0,01	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
74	0,01	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
75	200	0,0	25	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
76	200	0,0	200	0,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
77	0,01	0,0	25	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
78	0,01	0,0	25	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
79	200	0,0	200	5,0	0,0	200	0,0	c.s.	6,5
80	200	0,0	200	0,1	0,0	200	0,0	c.s.	6,5

ES 3 010 397 T3

(continuación)

Formulación	Vargatef (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
81	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
82	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
83	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
84	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
85	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
86	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
87	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
88	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
89	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
90	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
91	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
92	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
93	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
94	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
95	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
96	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	0,1	c.s.	5,0
97	0,01	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
98	0,01	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
99	200	25	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
100	200	200	0,0	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
101	0,01	25	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
102	0,01	25	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
103	200	200	0,0	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
104	200	200	0,0	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
105	0,01	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
106	0,01	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
107	200	0,0	25	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
108	200	0,0	200	0,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

(continuación)

Formulación	Vargatef (mg/ml) ^a	Cloruro de sodio (mM)	Bromuro de sodio (mM)	Sacarina sódica (mM)	Tampón de citrato (mM)	Tampón de fosfato (mM)	Tampón de fumarato (mM)	Agua	pH (+/- 2,0)
109	0,01	0,0	25	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
110	0,01	0,0	25	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
111	200	0,0	200	5,0	0,0	0,0	200	c.s.	5,0
112	200	0,0	200	0,1	0,0	0,0	200	c.s.	5,0

a, Milligram/milliliter vargatef

Ejemplo 6: Rendimiento del dispositivo de nebulización

- 5 Para evaluar el rendimiento del aerosol, se ensayaron varias formulaciones (Tabla 11) en el dispositivo eFlow. Para estos estudios se usó el cabezal eFlow 35L estándar. La distribución del tamaño de partícula se determinó usando un medidor de tamaño de partícula láser Insitac Spraytec. La simulación de la respiración se realizó usando un ventilador Servo 1000i conectado a un pulmón de entrenamiento de terapia respiratoria. En las determinaciones se usó el patrón de respiración estándar europeo (15 respiraciones por minuto, volumen corriente de 500 cc y relación inhalación-exhalación de 1:1). Los resultados de estos estudios se muestran en las Tablas 12 y 13. Cada resultado es un promedio de ensayos duplicados en cada uno de los tres dispositivos.

Tabla 12. Dimensionamiento de partículas de aerosol nebulizado

Formulación (Tabla 11b):		1	2
Volumen de llenado:	ml	0,5	0,5
Contenido declarado	mg/ml	20,0	4,0
Dv(90) ^a	µm	5,0	8,1
Dv(50) ^a		2,6	3,1
Dv(10) ^a		1,2	1,3
Intervalo ^b		1,4	2,2
RF ^c	% <5 µm	88,7	74,7

a. Dv(X): Diámetro máximo de partícula por debajo del cual se encuentra el 90 %, el 50 % (tamaño de partícula medio de la población) y el 10 % del volumen de la muestra. b. Intervalo = [Dv(90)-Dv(10)]/Dv(50); c. La fracción respirable (FR) es el porcentaje de partículas nebulizadas < 5 µm.

15 Tabla 13. Simulación de respiración con aerosol nebulizado

Formulación de la Tabla 11b:		1	2
Volumen de llenado	ml	0,50	0,50
Contenido declarado	mg/ml	20,00	4,00
Duración de la dosis	min	1,18	1,05
Dosis inhalada	mg	6,02	0,83
RDD ^a		5,33	0,62
Salida, Dosis	mg/min	5,13	0,78
Salida, RDD		4,52	0,58
Salida, Volumen	ml/min	0,43	0,49
Residual ^b	mg	1,09	0,39
Eficiencia del neb.	%	53,29	31,02

a. Dosis suministrada respirable (RDD) calculada multiplicando la dosis inhalada (mg) y la fracción respirable (RF; Tabla 11); b. Imatinib residual recogido del dispositivo y la boquilla.

Estos resultados muestran que 0,5 ml de una formulación de fosfato de imatinib de 20 mg/ml se administrarán en aproximadamente 1,2 minutos y producirán una dosis suministrada respirable (dosis en mg presente dentro de

partículas de aerosol inhaladas de menos de 5 micrómetros (μm) de diámetro; RDD) de aproximadamente 5,3 mg; una eficiencia de nebulización de aproximadamente el 53 %. Estos resultados también muestran que 0,5 ml de una formulación de fosfato de imatinib de 4 mg/ml se administrarán en aproximadamente 1,1 minutos y producirán una RDD de aproximadamente 0,8 mg; una eficiencia de nebulización de aproximadamente el 31 %. La manipulación de la concentración de imatinib y el volumen de llenado del dispositivo permitirán la optimización del tiempo de administración de la dosis y la relación de $\text{C}_{\text{máx}}$ pulmonar/exposición plasmática. Por ejemplo, una formulación de alta concentración de imatinib se administrará en solo unas pocas respiraciones durante un corto período de tiempo. El resultado será una $\text{C}_{\text{máx}}$ pulmonar más alta con la misma exposición plasmática que la misma cantidad de imatinib suministrada en un volumen mayor durante más respiraciones y durante más tiempo. De manera similar, si se determina que la $\text{C}_{\text{máx}}$ plasmática resultante es preocupante, esto se puede abordar mediante la administración de una menor cantidad de imatinib o una formulación de imatinib de menor concentración. Ambas reducirán la $\text{C}_{\text{máx}}$ pulmonar, pero permitirán equilibrar los dos parámetros críticos.

Ejemplo 7: Farmacocinética y distribución en el tejido pulmonar (ejemplo comparativo)

A ratas Sprague-Dawley (200-250 gramos) se les administró mesilato de imatinib por vía oral (sonda nasogástrica) o fosfato de imatinib por suministro en aerosol directo al pulmón (catéter nebulizador intratraqueal Penn Century MicroSprayer®; IT). Para la administración oral, se disolvieron 5,6 mg/kg de mesilato de imatinib en 0,3 ml de solución salina administrada por sonda nasogástrica. Se tomaron muestras de plasma y tejido pulmonar antes de la dosis y 1, 2, 3, 4 y 8 horas después de la dosis. Se extrajo imatinib y se cuantificó como $\mu\text{g/ml}$ de plasma y $\mu\text{g/gramo}$ de tejido pulmonar. Para la administración en aerosol IT, se disolvieron 1,0 mg/kg de fosfato de imatinib en 0,15 ml de solución salina y se suministraron mediante un catéter nebulizador. Se tomaron muestras de plasma y tejido pulmonar inmediatamente después de la dosis (en un minuto), 5, 10, 30, 60 y 240 minutos después de la dosis. Se extrajo imatinib y se cuantificó como $\mu\text{g/ml}$ de plasma y $\mu\text{g/gramo}$ de tejido pulmonar. Los resultados de estos estudios se muestran en la figura 1 y la Tabla 14.

Tabla 14. Farmacocinética y distribución tisular de imatinib tras la administración oral y en aerosol a ratas.

Dosis de la rata (mg/kg)		Aerosol IT	Sonda nasogástrica
Pulmón	$\text{C}_{\text{máx}}^{\text{b}}$	245,5	13,0
	$T_{1/2}^{\text{c}}$	0,07	1,7
	AUC ^d	20,4	64,1
Plasma	$\text{C}_{\text{máx}}^{\text{b}}$	0,02	1,1
	$T_{1/2}^{\text{c}}$	1,7	1,7
	AUC ^d	0,04	4,9

a. Administración en aerosol intratraqueal (IT)

b. $\text{C}_{\text{máx}}$: Concentración máxima. Tejido pulmonar en $\mu\text{g/g}$, plasma medido en $\mu\text{g/ml}$

c. $T_{1/2}$: Semivida en horas

d. AUC: Área bajo la curva. Tejido pulmonar en $\text{mg}\cdot\text{h/kg}$, plasma medido en $\text{mg}\cdot\text{h/l}$

Los resultados de la Tabla 14 muestran que una dosis pulmonar IT de 1,0 mg/kg de fosfato de imatinib da como resultado una $\text{C}_{\text{máx}}$ en el tejido pulmonar aproximadamente 19 veces mayor y un AUC plasmática aproximadamente 120 veces menor que después de una dosis oral de 5,6 mg/kg de mesilato de imatinib. Durante el transcurso del estudio, no se observaron toxicidades agudas en animales que recibieron fosfato de imatinib IT (hasta 4 horas). Debido a que los efectos secundarios del imatinib se deben en gran medida a la exposición gastrointestinal y a los niveles del fármaco en sangre, lograr niveles pulmonares altos en ausencia de niveles sanguíneos altos ofrece el potencial de una eficacia pulmonar mejorada con menos efectos secundarios.

Aunque el imatinib oral es clínicamente útil en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y sanguíneos, ha demostrado un efecto limitado en enfermedades pulmonares tales como FPI, HAP y cáncer. Se cree que existen barreras significativas (tales como el eflujo de glucoproteína P y la unión de la glucoproteína ácida alfa-1 plasmática) que impiden la biodisponibilidad oral en el pulmón. Por otra parte, las preocupaciones de seguridad y tolerabilidad prohíben un mayor aumento de la dosis del producto oral aprobado.

A partir de los datos anteriores, imatinib inhalado aproximadamente 106 veces menos alcanzará la misma $\text{C}_{\text{máx}}$ pulmonar que la administración oral. Dado que estos niveles de $\text{C}_{\text{máx}}$ suministrados al pulmón son relativamente de corta duración, fue importante para el éxito del producto inhalado la demostración del Ejemplo 2 de que solo se requieren niveles pico de imatinib de corta duración para una actividad máxima de imatinib. En algunas realizaciones,

- 5 una $C_{\text{máx}}$ pulmonar de imatinib inhalado equivalente a la oral dará como resultado una eficacia equivalente a la oral. En algunas realizaciones, se requiere mucho menos fármaco para una eficacia equivalente; los niveles de dosis pequeñas de imatinib inhalado permiten una seguridad y una tolerabilidad mejoradas. En algunas realizaciones, mejorar la seguridad y la tolerabilidad de imatinib mediante la administración por inhalación amplía de manera eficaz el índice terapéutico (TI, por sus siglas en inglés) de imatinib. En algunas realizaciones, pueden aumentarse los niveles de dosis pequeñas de imatinib inhalado para lograr una eficacia adicional.

REIVINDICACIONES

1. Una dosis unitaria de una solución acuosa para administración por inhalación nebulizada que comprende: de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml de una solución de sal de nintedanib a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml; en donde la osmolalidad de la solución acuosa es de aproximadamente 50 mOsmol/kg a aproximadamente 2000 mOsmol/kg.
2. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución comprende además un tampón que es un tampón de citrato, un tampón de fumarato o un tampón de fosfato o una combinación de los mismos.
3. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el pH de la solución es de aproximadamente pH 3,0 a aproximadamente pH 8,0.
4. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución comprende además una sal inorgánica que es cloruro de sodio, bromuro de sodio o cloruro de magnesio.
5. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método para el tratamiento de hipertensión pulmonar, enfermedad fibrótica o cáncer en el pulmón de un mamífero que comprende administrar dicha dosis unitaria al mamífero por inhalación.
6. La dosis unitaria de una solución acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 5: la dosis unitaria se administra con un nebulizador de líquidos para lograr la deposición pulmonar de al menos el 7 % de la sal de nintedanib en el pulmón.
7. La dosis unitaria de una solución acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el mamífero es un ser humano.
8. La dosis unitaria de una solución acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el nebulizador de líquidos produce un aerosol de la sal de nintedanib que tiene una desviación geométrica estándar (GSD) de la distribución del tamaño de gotita emitida de la solución acuosa de aproximadamente 1,0 μm a aproximadamente 2,5 μm y un diámetro aerodinámico medio de la masa (MMAD) del tamaño de gotita de la solución acuosa emitida con el nebulizador de líquidos de alta eficiencia de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 5 μm .
9. La dosis unitaria de una solución acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el nebulizador de líquidos proporciona una velocidad de salida de al menos 0,1 ml/min y/o proporciona al menos aproximadamente el 25 % de la solución acuosa al mamífero.
10. La dosis unitaria de una solución acuosa para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho método comprende suministrar dicha dosis a los pulmones del mamífero en menos de aproximadamente 20 minutos con tamaños de partícula de diámetro medio de la masa (MMAD) de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 micrómetros.
11. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal inorgánica tiene una concentración de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1,0 %.
12. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución tiene una concentración de iones permeables de aproximadamente 30 mM a aproximadamente 300 mM.
13. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ion permeable es cloruro o bromuro.
14. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además cloruro de magnesio, etanol, polipropilenglicol, glicerol, polisorbato 80, bromuro de cetilpiridinio o cloruro de cetilpiridinio, fructosa, glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, cloruro de sodio, y que comprende además fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa, sorbosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltodextrinas, dextranos, almidones, manitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol), piranosil sorbitol, mioinositol, isomalt, trehalosa.
15. La dosis unitaria de una solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la sal inorgánica se selecciona del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de magnesio, bromuro de sodio, cloruro de calcio o bromuro de calcio, en donde la cantidad total de la sal inorgánica es de aproximadamente el 0,01 al 2,0 % p/p de la solución.

Figura 1

Farmacocinética del tejido pulmonar tras suministro de aerosol intratraqueal

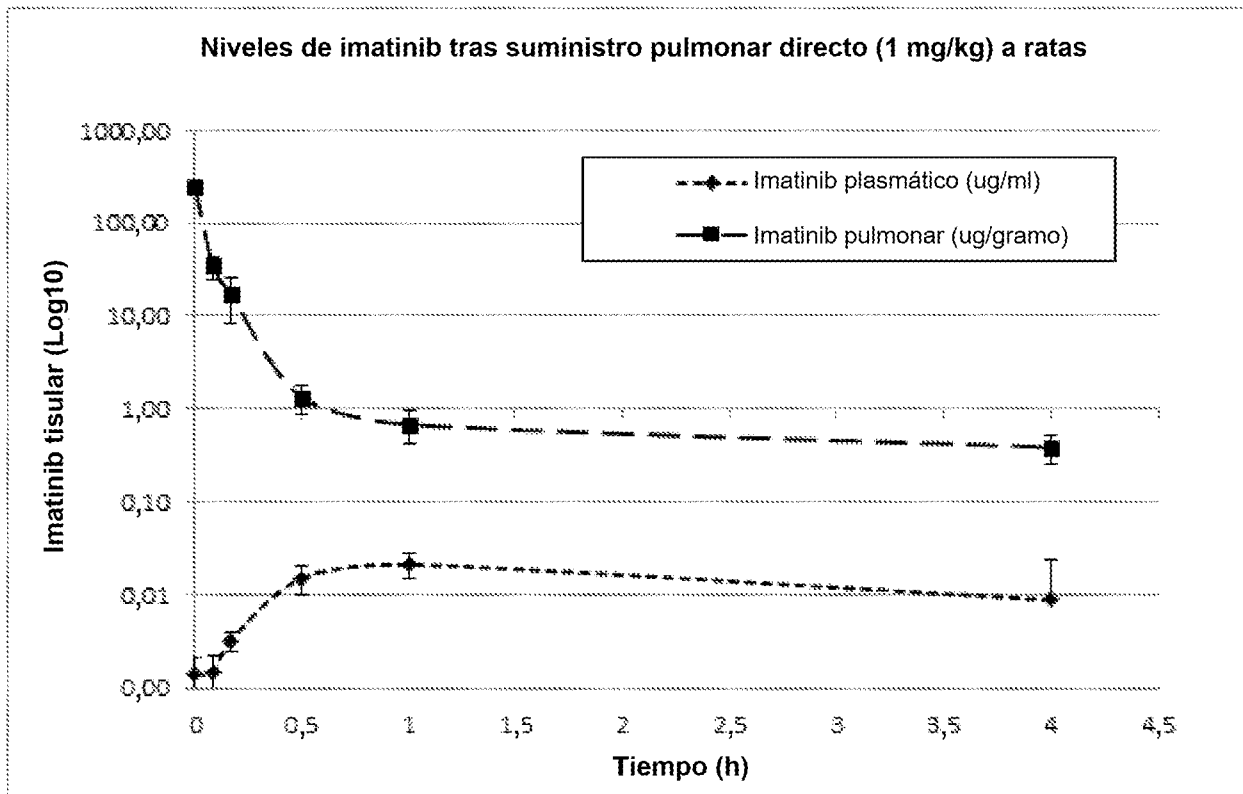


Figura 2
XRPD de sal fumarato de imatinib cristalina

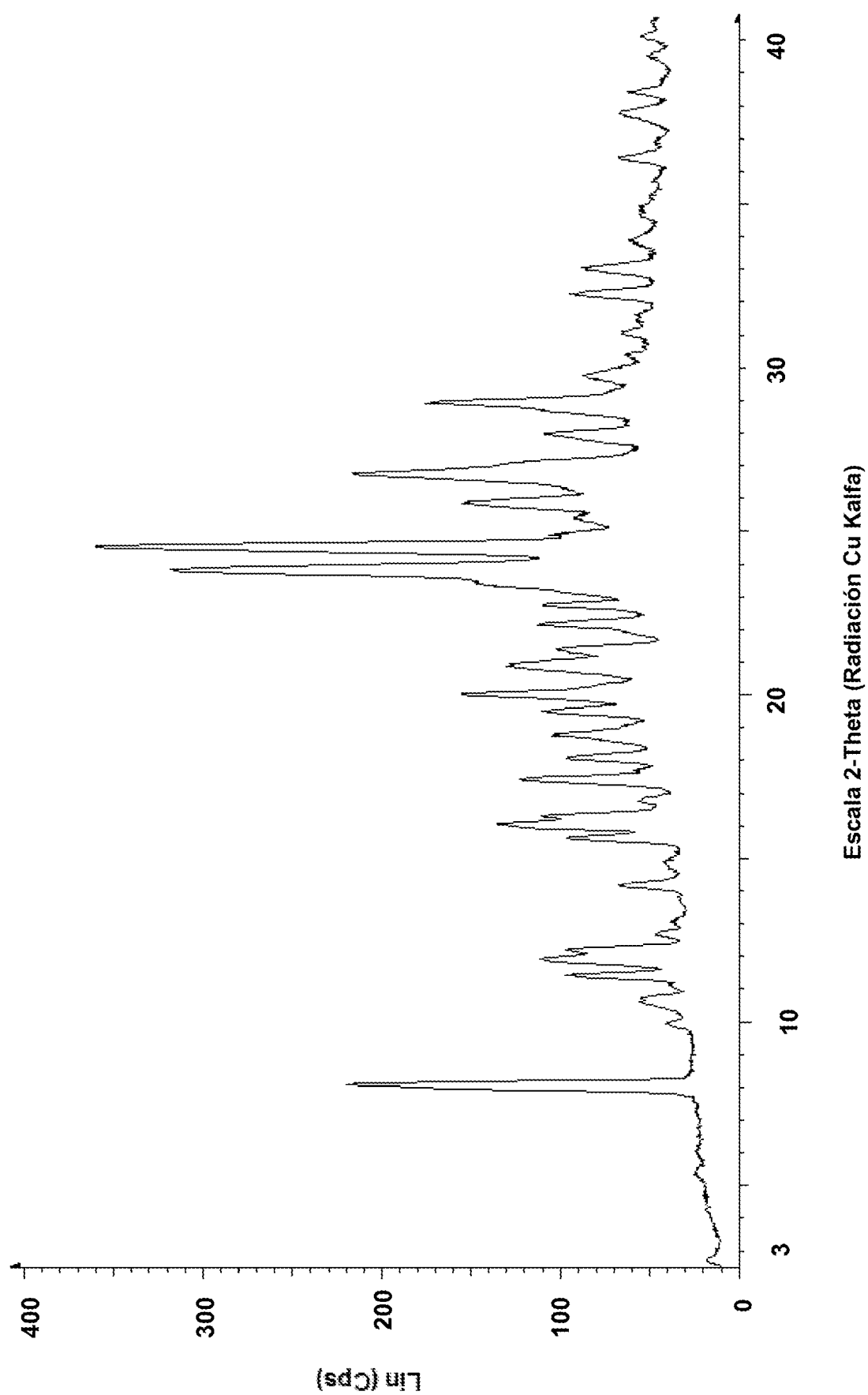


Figura 3
XRPD de sal clorhidrato de imatinib cristalina

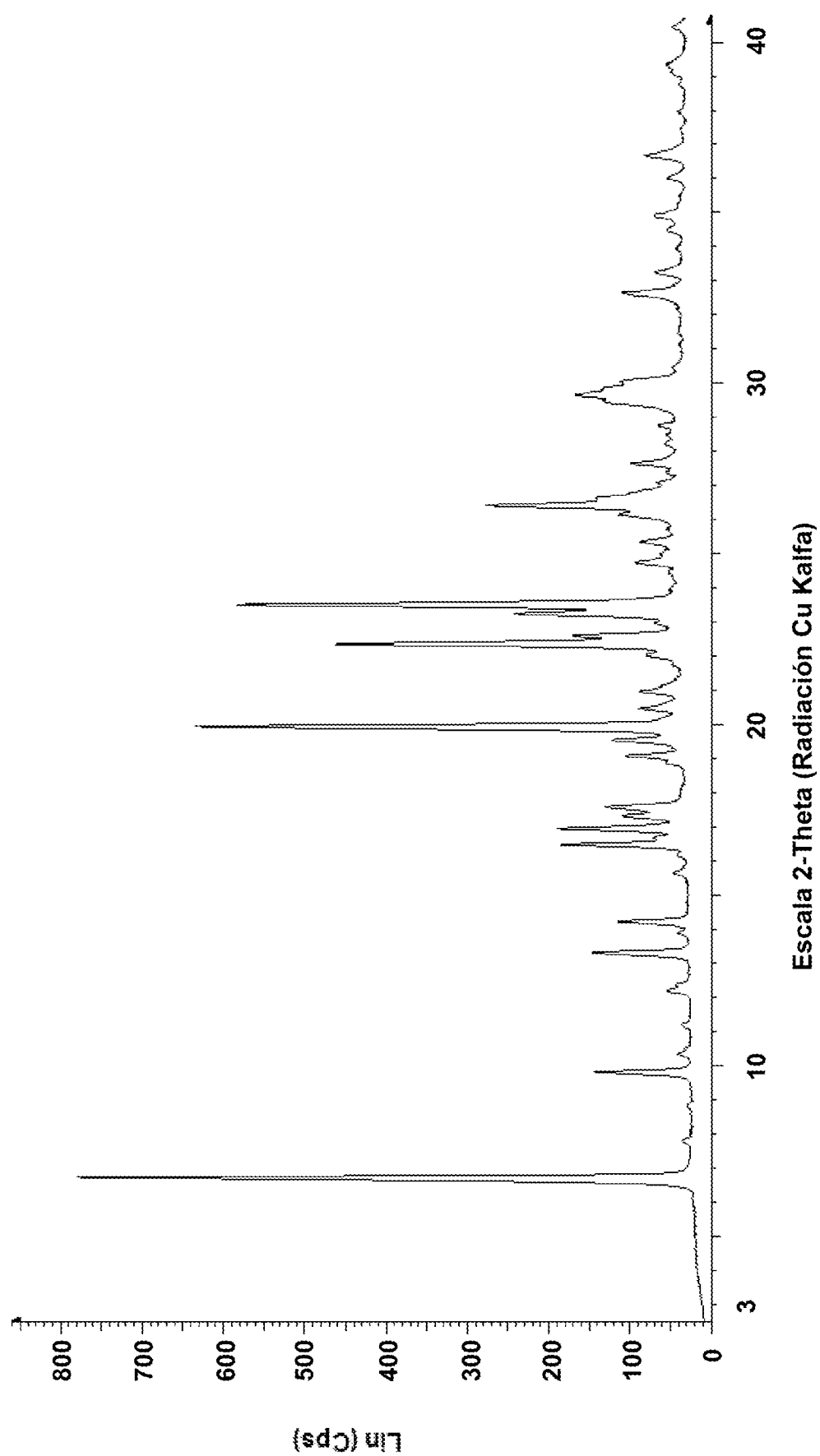


Figura 4
XRPD de sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 1)

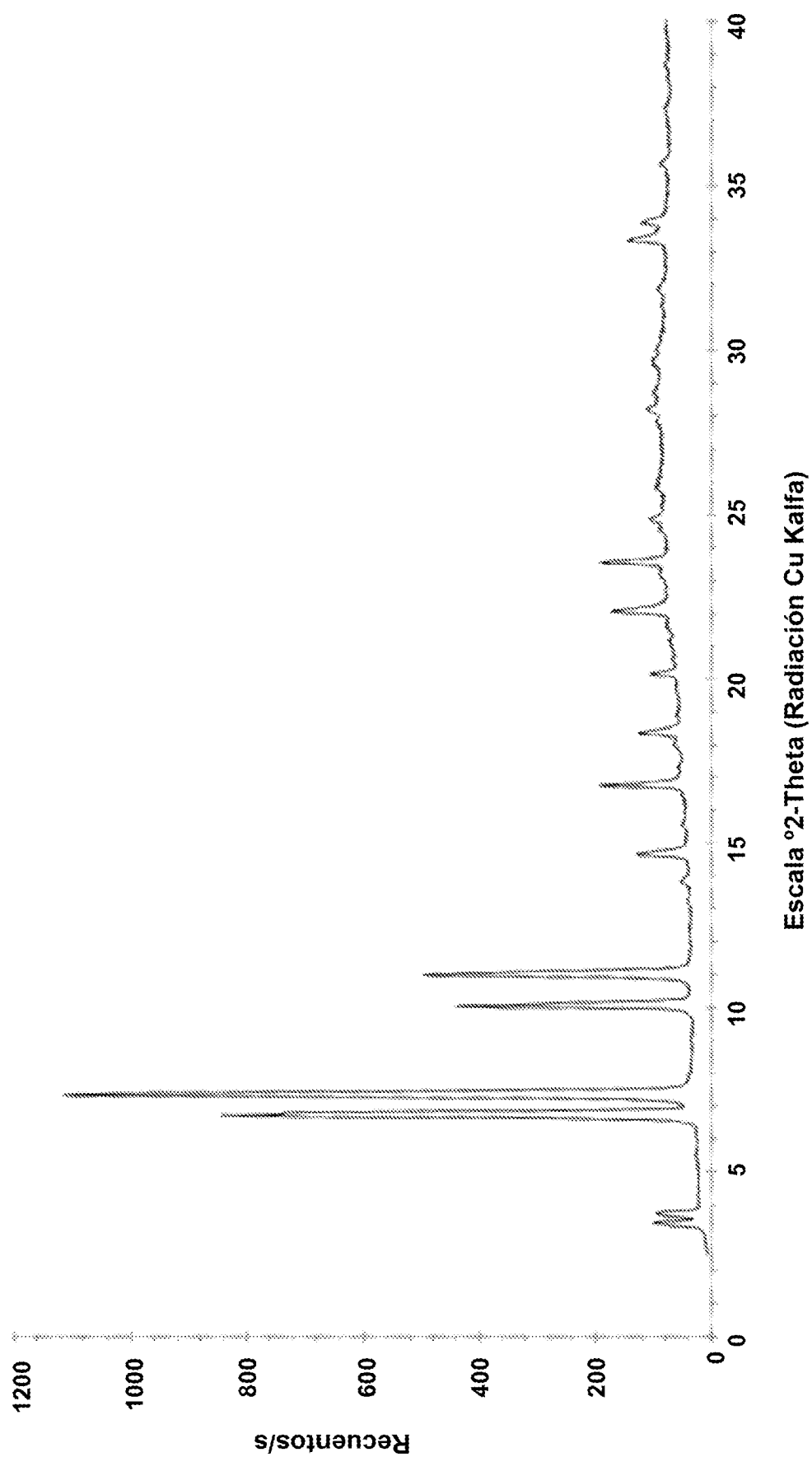


Figura 5
XRPD de sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 2)

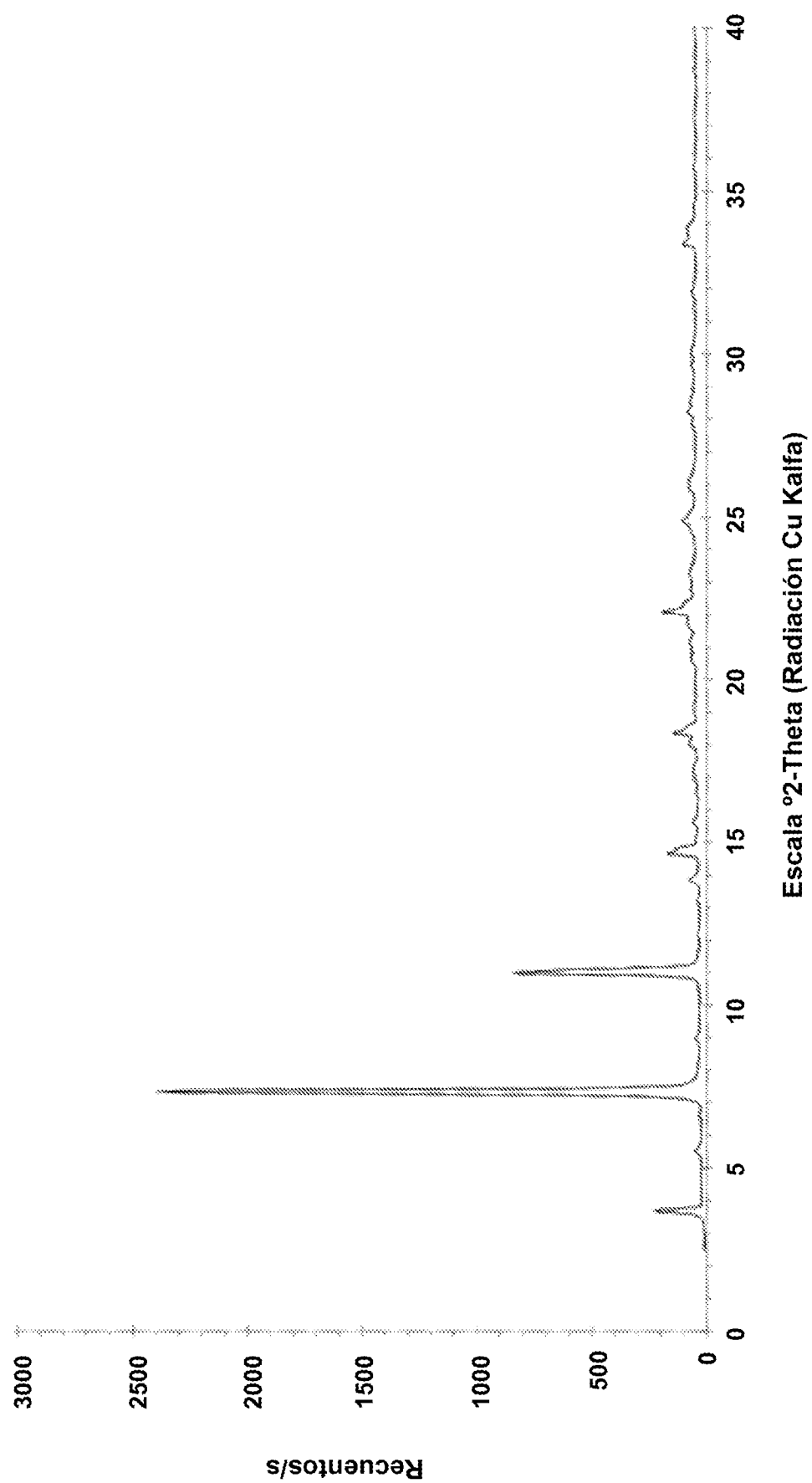


Figura 6
XRPD de sal fosfato de imatinib cristalina (Patrón 3)

