

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 829 904**

51 Int. Cl.:

A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2014** **PCT/EP2014/050638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014** **WO14108574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2014** **E 14701930 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2020** **EP 2943222**

54 Título: **Composiciones de solución sólida y uso en dolor intenso**

30 Prioridad:

14.01.2013 US 201361752356 P
04.02.2013 US 201361752309 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.06.2021

73 Titular/es:

INFIRST HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Central Point, 45 Beech Street
London EC2Y 8AD, GB

72 Inventor/es:

BANNISTER, ROBIN MARK;
BREW, JOHN;
REILEY, RICHARD ROBERT y
CAPARRÓS-WANDERLEY, WILSON

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 829 904 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de solución sólida y uso en dolor intenso

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente no provisional de Estados Unidos 13/365.824, presentada el 3 de febrero de 2012, una solicitud de continuación en parte que reivindica prioridad de la solicitud de patente PCT/GB2011/052115, presentada el 31 de octubre de 2011, una solicitud de patente internacional que reivindica prioridad de la GB 1018289.7, presentada el 29 de octubre de 2010 y reivindica prioridad de la solicitud de patente US 13/365.828, presentada el 3 de febrero de 2012, y reivindica la prioridad de la GB 1113730.4, presentada el 10 de agosto de 2011, la GB 1113729.6, presentada el 10 de agosto de 2011, la GB 1113728.8, presentada el 10 de agosto de 2011 y la GB 1101937.9, presentada el 4 de febrero de 2011 y esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 61/752.309, presentada el 14 de enero de 2013 y la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 61/752.356, presentada el 14 de enero de 2013.

El dolor es una percepción subjetiva y muy compleja que le indica a un individuo que se ha producido o puede producirse un daño tisular. El dolor puede ser transitorio, y durar solo hasta que se elimina el estímulo nocivo que provoca el dolor o hasta que el daño o la patología subyacente se ha curado o puede durar más allá de la curación de una lesión, continuando durante un período de varios meses o más. Una respuesta al dolor tiene componentes tanto fisiológicos como psicológicos. Una respuesta de dolor evoca una amplia gama de sensaciones que pueden describirse como una sensación de dolor sordo, una sensación punzante aguda, una sensación de calor, frío o calor helado, una sensación de hormigueo o picazón o entumecimiento. El dolor puede sentirse en un área del cuerpo, como la espalda, el abdomen o el pecho, o en todo el cuerpo, como cuando todos los músculos del cuerpo duelen a causa de la gripe.

El dolor intenso es la razón más común por la que una persona consulta a un proveedor de atención médica en los Estados Unidos. Es un síntoma importante en muchas afecciones médicas y puede interferir significativamente con la calidad de vida y el funcionamiento general de una persona. Como tal, el dolor intenso es un problema sanitario importante y costoso.

Las terapias actuales para tratar el dolor intenso son limitadas, a menudo implicando la administración de múltiples medicamentos con el entendimiento de que el alivio del dolor no será completo y que la calidad de vida puede no recuperarse. Estas terapias pueden requerir una dosificación frecuente, pueden estar asociadas con efectos secundarios sistémicos indeseables, y típicamente proporcionan un alivio no satisfactorio. Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de una opción terapéutica desarrollada específicamente para el dolor intenso que proporcione un alivio sostenido a la vez que minimice los efectos secundarios sistémicos potenciales y las interacciones fármaco-fármaco.

El documento WO 92/09272 describe el suministro controlado de agentes biológicamente activos tales como productos farmacéuticos a sitios corporales usando una composición de un monoglicérido y un aceite vegetal. Al entrar en contacto con un líquido acuoso, la composición forma una matriz de fase cristalina líquida hexagonal inversa que libera el agente activo de manera controlada.

El documento WO 2000/067728 describe partículas lipídicas que portan o no agentes activos y comprenden una matriz mixta que consiste en lípidos sólidos y líquidos (las llamadas partículas sólido/líquido). Las partículas tienen una estructura desordenada (semicristalina, principalmente no cristalina a amorfa) en la condición de materia semisólida a sólida. El documento WO 2000/067728 también describe un método para producir estas dispersiones y un método para producir dispersiones de partículas lipídicas altamente concentradas con un contenido de lípidos del 30% al 95% o un contenido de sólidos del 30% al 95% (lípidos y estabilizador).

La presente memoria descriptiva divulga composiciones farmacéuticas en solución sólida y métodos para tratar a un individuo que padece de una condición de dolor intenso. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se formulan de una manera que esencialmente produce un sistema de administración de adyuvante lipídico que permite que un compuesto terapéutico que tiene actividad contra el dolor se administre de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta al dolor. El resultado final es un tratamiento mejorado para una condición de dolor intenso.

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas. Los aspectos de la presente invención divulgan una composición farmacéutica en solución sólida que comprende: a) uno o más compuestos terapéuticos que tienen una actividad contra el dolor que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica, en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos son un compuesto terapéutico que tienen un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, están presentes uno o más agentes estabilizantes que comprenden un polímero de glicol líquido, en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos son una sal de compuesto terapéutico con un logP de 2,2 o menos, están presentes uno o más agentes neutralizantes; b) uno o más lípidos que son sólidos a 20° C que comprenden del 30% al 75% en peso de la composición farmacéutica en donde el uno o más lípidos tienen un punto de fusión de aproximadamente 40° C a aproximadamente 50° C, y en donde los lípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o

insaturados, cada uno de los cuales tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados, cada uno de los cuales tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄; c) uno o más lípidos que son líquidos a 20° C que comprenden del 1% al 20% en peso de la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica en solución sólida tiene un punto de fusión de 30° C o más. La composición farmacéutica en solución sólida divulgada en la presente puede comprender además uno o más agentes estabilizantes, uno o más agentes neutralizantes o cualquier combinación de los mismos.

Otros aspectos de la presente memoria descriptiva, que no forman parte de la invención reivindicada divulgan, en parte, un método de preparación de una composición farmacéutica solución sólida divulgada en la presente. Un método divulgado en el presente documento, que no forma parte de la invención, comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en los lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente en condiciones que permitan la formación de una composición de solución sólida. En aspectos de este método, se aplica calor para disolver el compuesto terapéutico en uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente para crear una solución. En otros aspectos de este método, la etapa (a) comprende poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y/o uno o más agentes estabilizantes, y/o uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten el compuesto terapéutico para disolverse en los lípidos.

T Otros aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan composiciones farmacéuticas de la invención para tratar a un individuo con una condición de dolor intenso. El tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la invención comprende la etapa de administrar al individuo que lo necesita la composición farmacéutica, en donde la administración da como resultado una reducción en un síntoma asociado con la condición de dolor intenso, tratando así al individuo.

También se divulga en la presente una composición farmacéutica en solución sólida de la invención para su uso en el tratamiento de un dolor intenso.

FIG. 1 muestra un gráfico de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de composiciones de solución sólida descritas en el presente documento que comprenden ibuprofeno. **FIG. 1A** es un gráfico DSC de ibuprofeno solo que muestra un rango de punto de fusión de 75°C a 78°C; **FIG. 1B** es un gráfico DSC de GELUCIE® 43/01 solo que exhibe un rango de punto de fusión de 41°C a 45°C; **FIG. 1C** es un gráfico DSC de un vehículo que comprende GELUCIE® 43/01, MAISINE® 35-1 y PEG 400 que exhibe un rango de puntos de fusión de 32°C a 38°C y 41°C a 45°C; **FIG. 1D** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que muestra un rango de punto de fusión de 32°C a 44°C; **FIG. 1E** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-2 que presenta un rango de punto de fusión de 32°C a 43°C; **FIG. 1F** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 42°C; **FIG. 1G** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 38°C; **FIG. 1H** es un gráfico DSC de la composición de ibuprofeno LA 35-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 42°C.

FIG. 2 muestra un gráfico DSC de la composición de Artemether LA 2-15-1 que muestra un intervalo de punto de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 3 muestra un gráfico DSC de la composición de aspirina LA 3-86-3 que presenta un intervalo de puntos de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 4 muestra un gráfico DSC de la composición de Dantroleno LA 3-104-2 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 39°C.

FIG. 5 muestra un gráfico DSC de la composición de Diclofenaco LA 3-103 que muestra un intervalo de punto de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 6 muestra un gráfico DSC de la composición de fenofibrato LA 2-19 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 39°C.

FIG. 7 muestra un gráfico DSC de la composición de Lidocaína LA 3-101-2 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 40°C.

FIG. 8 muestra un gráfico DSC de la composición de Nabumetone LA 3-105-1 que exhibe un rango de punto de fusión de 35°C a 40°C.

FIG. 9 muestra un gráfico DSC de la composición de Naproxeno LA 1-23-5 que exhibe un rango de punto de fusión de 30°C a 39°C.

FIG. 10 muestra un gráfico DSC de la composición LA 1 de Salbutamol que exhibe un rango de punto de fusión de 32°C a 40°C.

FIG. 11 muestra un gráfico DSC de la composición de Salmeterol LA 1-23-7 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 43°C.

FIG. 12 muestra un gráfico DSC de la composición de simvastatina LA 3-83-3 que presenta un intervalo de puntos de fusión de 32°C a 43°C.

FIG. 13 muestra un gráfico DSC de la composición de Telmisartán LA 1 que muestra un intervalo de punto de fusión de 34°C a 43°C.

La presente memoria descriptiva divulga composiciones de solución sólida útiles para formular una amplia variedad de compuestos terapéuticos que tienen actividad contra el dolor. Las composiciones de solución sólida son sólidos cristalinos que comprenden una matriz de un material solvente (que puede ser sólido a temperaturas normales) y solutos donde las moléculas en la solución sólida están dispuestas de manera aleatoria y no en una alineación ordenada. Las composiciones farmacéuticas de solución sólida descritas en el presente documento actúan como un sistema de administración que permite que un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento se administre o dirija de manera más efectiva a un tipo de célula, tejido, órgano o región del cuerpo de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta al dolor. Esta inhibición da como resultado un tratamiento mejorado de un dolor intenso.

Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede facilitar la administración de un compuesto terapéutico describe aquí en macrófagos. Los macrófagos existen en la encrucijada de dos vías fundamentales, siendo las células principales del sistema inmunitario y también el metabolismo de los lípidos. Con respecto al sistema inmune, la mayoría de los patógenos tienen un componente superficial que contiene lípidos que los macrófagos reconocen y luego engullen al patógeno. Un posible mecanismo que logra esta biodistribución selectiva es que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden diseñarse para aprovechar la actividad de los quilomicrones. Los quilomicrones son partículas de lipoproteínas relativamente grandes que tienen un diámetro de 75 nm a 1,200 nm. Compuesto por triglicéridos (85-92%), fosfolípidos (6-12%), colesterol (1-3%) y apolipoproteínas (1-2%), los quilomicrones transportan lípidos de la dieta desde los intestinos a otros lugares del cuerpo. Los quilomicrones son uno de los cinco grupos principales de lipoproteínas, los otros son VLDL, IDL, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), que permiten que las grasas y el colesterol se muevan dentro de la solución a base de agua del torrente sanguíneo.

Durante la digestión, ácidos grasos y colesterol objeto de tratamiento en el tracto gastrointestinal por la acción de los jugos pancreáticos, incluyendo lipasas y emulsificación con sales biliares para generar micelas. Estas micelas permiten la absorción de lípidos como ácidos grasos libres por las células absorbentes del intestino delgado, conocidas como enterocitos. Una vez en los enterocitos, los triglicéridos y el colesterol se ensamblan en quilomicrones nacientes. Los quilomicrones nacientes están compuestos principalmente de triglicéridos (85%) y contienen algunos ésteres de colesterol y colesterol. El principal componente de la apolipoproteína es la apolipoproteína B-48 (APOB48). Estos quilomicrones nacientes se liberan por exocitosis de los enterocitos a los lácteos, los vasos linfáticos que se originan en las vellosidades del intestino delgado, y luego se secretan en el torrente sanguíneo en la conexión del conducto torácico con la vena subclavia izquierda.

Mientras que circula en la linfa y la sangre, los quilomicrones intercambian componentes con HDL. El HDL dona apolipoproteína C-II (APOC2) y apolipoproteína E (APOE) al quilomicronaciente y, por lo tanto, lo convierte en un quilomicron maduro (a menudo denominado simplemente "quilomicron"). APOC2 es el cofactor para la actividad de lipoproteína lipasa (LPL). Una vez que se distribuyen las reservas de triglicéridos, el quilomicron devuelve el APOC2 al HDL (pero mantiene el APOE) y, por lo tanto, se convierte en un remanente del quilomicron, ahora solo de 30-50 nm. APOB48 y APOE son importantes para identificar el remanente de quilomicrones en el hígado para la endocitosis y la descomposición en lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL). Estas lipoproteínas son procesadas y almacenadas por células competentes, incluidos, por ejemplo, hepatocitos, adipocitos y macrófagos. Por lo tanto, sin desear estar limitado por ninguna teoría, tras la administración oral, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede procesarse en micelas mientras está en el tracto gastrointestinal, ser absorbida por los enterocitos y ensamblada en quilomicrones nacientes, permanecer asociada con los restos de quilomicrones captados por el hígado, y finalmente cargado en macrófagos que están presentes en los tejidos inflamados.

Como otro ejemplo, una composición farmacéutica descrita en este documento puede facilitar la entrega de un agente terapéutico compuesto descrito en el presente documento en las células dendríticas. Un posible mecanismo para lograr la biodistribución selectiva de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento puede ser aprovechar la actividad endocitótica/fagocítica de las células dendríticas. Las células dendríticas son células inmunes que forman parte del sistema inmunitario de los mamíferos. La función principal de las células dendríticas es procesar el material antigénico y presentarlo en la superficie a otras células del sistema inmunitario. Por lo tanto, las células dendríticas funcionan como células presentadoras de antígeno que actúan como mensajeros entre la

inmunidad innata y la adaptativa. Las células dendríticas están presentes en los tejidos en contacto con el entorno externo, como, por ejemplo, la piel (donde hay un tipo especializado de células dendríticas llamadas células de Langerhans) y el revestimiento interno de la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos. Estas células también se pueden encontrar en un estado inmaduro en la sangre. Una vez activados, migran a los ganglios linfáticos donde interactúan con las células T y las células B para iniciar y dar forma a la respuesta inmune adaptativa. Las células dendríticas son conocidas por partículas de lípidos de endocitosis y fagocitosis como parte de sus procesos de monitorización ambiental y presentación de antígenos. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, tras la administración tópica o inhalatoria, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede penetrar en la piel o el revestimiento interno de la nariz, los pulmones, el estómago y los intestinos, ser endocitados/fagocitados por las células dendríticas, y finalmente cargarse en células T y/o células B que están presentes en los tejidos inflamados.

Además de la administración dirigida del compuesto terapéutico descrito en la presente, una solución farmacéutica sólida composición según la invención se aprovechan de las diferentes temperaturas de punto de fusión de los diversos lípidos utilizados. Al controlar los tipos y cantidades de los lípidos añadidos, se puede hacer una composición farmacéutica descrita en el presente documento que es sustancialmente sólida a temperatura ambiente, pero se funde cuando alcanza la temperatura corporal, tal como, por ejemplo, después de ser ingerida. La composición fundida resultante forma fácilmente micelas que son absorbidas por el intestino, ensambladas en quilomicrones y finalmente absorbidas por los macrófagos o captadas por las células dendríticas como se describió anteriormente.

[0020] Aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, una composición de solución sólida. Una composición de solución sólida descrita en el presente documento se administra generalmente como una composición farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa o no deseada cuando se administra a un individuo. Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéuticamente aceptable" es sinónimo de "composición farmacéutica" y significa una concentración terapéuticamente efectiva de un ingrediente activo, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos terapéuticos descritos en el presente documento. Una composición farmacéutica descrita en el presente documento es útil para aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición farmacéutica puede administrarse a un individuo solo, o en combinación con otros ingredientes activos complementarios, agentes, fármacos u hormonas.

Para influir en la farmacodinámica de un compuesto terapéutico descrito aquí tres características de la sólida composición de la solución debe estar presente. Primero, al menos un lípido usado en la composición de solución sólida debe estar compuesto de al menos un ácido graso en donde la longitud de la cadena de carbono es superior a 12 y inferior a 24 y, por lo tanto, adecuada para la absorción a través de las vías de los enterocitos. Los ácidos grasos por debajo de esta longitud no forman una matriz de lípidos y fármacos, por lo que el cuerpo absorbe el fármaco mediante el proceso de absorción normal. Los ácidos grasos por encima de esta longitud C₁₂-C₂₄, aunque forman matrices de fármacos lipídicos, no pueden ser absorbidos y el fármaco se filtra de la composición de solución sólida y es eliminado por el cuerpo a través del tracto gastrointestinal.

En segundo lugar, el propio compuesto terapéutico debería tener una lipofilicidad que le permita formar una solución sólida matricial con el lípido C₁₂-C₂₄. Como se discute a continuación, esta lipofilicidad puede ser inherente al compuesto terapéutico (formulaciones de fármacos solubles en lípidos), o se pueden usar ciertos aditivos que facilitan una gama más amplia de fármacos solubles en lípidos en la matriz (formulaciones de fármacos de ácido libre/base libre, formulaciones de fármaco salino y formulaciones de drogas combinadas).

En tercer lugar, el compuesto terapéutico en sí mismo debería influir en la biología de ciertos tipos de células que están en contacto con la naturaleza adyuvante de lípidos de una composición de solución sólida que finalmente circula en el cuerpo. Tales construcciones incluyen quilomicrón, partículas de LDL y partículas de HDL. Los tipos de células contactadas pueden incluir macrófagos, células dendríticas y células adiposas y células cancerosas. Los tejidos que tienen un alto contenido de lípidos en la superficie también pueden dirigirse preferentemente. Estos incluyen tejidos nerviosos y el cerebro.

La presente memoria descriptiva describe cuatro tipos generales de composiciones de solución sólida, a saber formulaciones de fármacos de lípidos solubles, ácido libre/formulaciones de fármaco de base libre, formulaciones de fármacos de sal, y formulaciones de combinación de fármacos. Las composiciones de solución sólida formuladas usando una formulación de fármaco soluble en lípidos solo requieren un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en el presente documento en una composición de solución sólida. Sin desear estar limitados por una teoría, los fármacos solubles en lípidos generalmente se pueden disolver en un lípido bajo calor. Al enfriarse, se cree que el componente lipídico y el fármaco forman matrices lípido-fármaco organizadas de manera que los lípidos encierran al fármaco. Dado que solo están presentes las interacciones hidrofóbicas, no hay una alineación organizada de estas matrices de fármacos lipídicos que da como resultado una composición de solución sólida (es decir, no hay cristalización en una forma sólida clásica).

Generalmente, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 3,0 o mayor son útiles en una formulación

de fármaco soluble en lípidos. Ejemplos no limitativos incluyen una artemisinina como arteéter, arteméter, artemisinina, artesunato y dihidroartemisinina; un fibrato como bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo; y una estatina como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

- 5 Una formulación de fármaco soluble en lípidos no utiliza o requiere un agente tensioactivo. Además, una formulación de fármaco soluble en lípidos no utiliza ni requiere solventes no basados en lípidos.

Las composiciones de solución sólida formularse usando una formulación de fármaco ácido libre/base libre requieren un agente estabilizante, además de un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en la presente en una composición de solución sólida. Un compuesto terapéutico que tiene un ácido libre o una base libre puede disolverse en un lípido bajo calor, pero al enfriarse a temperatura ambiente cristalizará para formar una composición sólida clásica. Esto ocurre porque las propiedades termodinámicas de estas mezclas favorecen la fase sólida de menor energía. Para producir una composición de solución sólida, se debe agregar un agente de estabilidad para estabilizar el fármaco y evitar su transición a una fase sólida clásica al enfriarse. Sin desear estar limitado por una teoría, se cree que el agente de estabilidad recubre las matrices de lípido-fármaco tras su formación. Este recubrimiento impide las interacciones entre matrices evitando así las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Como tal, no se produce la transición a una fase sólida y se forma una composición de solución sólida. Por lo tanto, un agente de estabilidad es un compuesto que proporciona una barrera a la transición termodinámica a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes de estabilidad incluyen polietilenglicoles líquidos, isosorbida dimetilo éter, dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), alcoholes monohidratados.

En general, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 2,2 a 3,0 son útiles en una formulación de fármaco de ácido libre/base libre. Los ejemplos no limitantes incluyen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un éster de ácido aminobenzoico. Un AINE incluye un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico (Oxicam), un AINE derivado de ácido fenámico, una ciclooxigenasa no selectiva (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Un éster de ácido aminobenzoico incluye Amilocaína, Benzocaína, Butacaína, Butamben, Cloroprocaína, Dimetocaína, Lidocaína, Meprilcaína, Metabutetamina, Metabutoxicaína, Ortocaína, Prilocaína, Propoxicaína, Procaína (Novocaína), Proximetacaína, Risocaína y Tetracaína.

Las composiciones de solución sólida formuladas usando una formulación de fármaco de sal requieren un agente de neutralización, además de un componente lipídico para formular un compuesto terapéutico descrito en la presente en una composición de solución sólida. Una sal de compuesto terapéutico puede disolverse en un lípido bajo calor, pero al enfriarse a temperatura ambiente cristalizará para formar una composición sólida clásica. Esto ocurre porque las propiedades termodinámicas de estas mezclas favorecen la fase sólida de menor energía. Para producir una composición de solución sólida, se debe agregar un agente neutralizante para neutralizar una sal de compuesto terapéutico y evitar su transición a una fase sólida clásica al enfriarse. Sin desear estar limitado por una teoría, se cree que el agente neutralizante elimina la presencia de cargas en las drogas salinas. Esta neutralización impide las interacciones iónicas entre las matrices evitando así las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Como tal, la transición a una fase sólida no ocurre y se forma una composición de solución sólida. Por lo tanto, un agente neutralizante es un compuesto que proporciona una barrera a la transición termodinámica a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre.

Los agentes neutralizantes incluyen ácidos grasos para fármacos de sal base y trietanolamina para fármacos de sal ácida. El grado de neutralización depende de la cantidad de agente neutralizante añadido a la formulación. Para una neutralización completa, se agrega un equivalente molar de agente neutralizante a la formulación. Para la neutralización parcial, se agrega menos de un equivalente molar. La neutralización parcial es ventajosa para producir una formulación de liberación sostenida. Tras la administración, una parte del medicamento se pone inmediatamente a disposición del cuerpo (biodisponibilidad instantánea) mientras que la biodisponibilidad de otra parte se retrasa hasta que el agente neutralizante la neutraliza. También se puede agregar un agente neutralizante en una cantidad excesiva, es decir, más de un equivalente molar. Además de neutralizar el fármaco salino, las cantidades excesivas de agente neutralizante también pueden permitir ajustes en el punto de fusión de la composición de solución sólida.

Generalmente, los compuestos terapéuticos que tienen un logP de 2,2 o menos son útiles en una formulación de fármaco de sal. Ejemplos no limitativos incluyen antagonistas del receptor de rianodina como Azumoleno y Dantroleno; y antagonistas de los receptores de angiotensina II como Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan y Valsartan.

Las composiciones de solución sólida también pueden comprender diferentes combinaciones de fármacos liposolubles, libre de ácido/drogas de base libre, y las drogas de sal. Dependiendo de los fármacos utilizados, tales formulaciones, además del componente lipídico y el fármaco, también pueden incluir un agente estabilizante, un agente neutralizante o ambos.

Aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o que afecta la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o los animales. Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede usarse en forma de una sal, solvato o solvato farmacéuticamente aceptable de una sal, por ejemplo, el hidrocloreto. Además, el compuesto terapéutico descrito en este documento puede proporcionarse como racematos o como enantiómeros individuales, incluido el enantiómero R o S. Por lo tanto, el compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede comprender un enantiómero R solamente, un enantiómero S solamente, o una combinación de un enantiómero R y un enantiómero S de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener actividad antiinflamatoria.

El compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir la respuesta al dolor intenso. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor intenso en, por ejemplo por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 35%, por lo menos un 40%, por lo menos un 45%, por lo menos un 50%, por lo menos un 55%, por lo menos un 60%, por lo menos un 65%, por lo menos un 70%, por lo menos un 75%, por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor intenso en un intervalo de, por ejemplo, el 10% al 100%, el 20% al 100%, el 30% al 100%, el 40% al 100%, el 50% al 100%, el 60% al 100%, el 70% al 100%, el 80% al 100%, el 10% al 90%, el 20% al 90%, el 30% al 90%, el 40% al 90%, el 50% al 90%, el 60% al 90%, el 70% al 90%, el 10% al 80%, el 20% al 80%, el 30% al 80%, el 40% al 80%, el 50% al 80%, el 60% al 80%, el 10% al 70%, el 20% al 70%, el 30% al 70%, el 40% al 70%, el 50% al 70%.

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor nociceptivo. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor nociceptivo en, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor nociceptivo en un intervalo de, por ejemplo, 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100%, 40% a 100%, 50% a 100%, 60% a 100%, 70% a 100%, 80% a 100%, 10% a 90%, 20% a 90%, 30% a 90%, 40% a 90%, 50% a 90%, 60% a 90%, 70% a 90%, 10% al 80%, 20% al 80%, 30% al 80%, 40% al 80%, 50% al 80%, 60% a 80%, 10% a 70%, 20% a 70%, 30% a 70%, 40% a 70% o 50% a 70%.

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor mediada por un receptor nociceptivo. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor mediada por un receptor nociceptivo en, por ejemplo, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 35%, por lo menos un 40%, por lo menos un 45%, por lo menos un 50%, por lo menos un 55%, por lo menos un 60%, por lo menos un 65%, por lo menos un 70%, por lo menos un 75%, por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor mediada por un receptor nociceptivo en un intervalo de, por ejemplo, del 10% al 100%, del 20% al 100%, del 30% al 100%, del 40% al 100%, del 50% al 100%, del 60% al 100%, del 70% al 100%, del 80% al 100%, del 10% al 90%, del 20% al 90%, del 30% al 90%, del 40% al 90%, del 50% al 90%, del 60% al 90%, del 70% al 90%, del 10% al 80%, del 20% al 80%, del 30% al 80%, del 40% al 80%, del 50% al 80% o del 60% al 80%, del 10% al 70%, del 20% al 70%, del 30% al 70%, del 40% al 70%, o del 50% al 70%.

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor somático. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor somático en, por ejemplo, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 35%, por lo menos 40%, por lo menos 45%, por lo menos 50%, por lo menos 55%, por lo menos 60%, por lo menos 65%, por lo menos 70%, por lo menos 75%, por lo menos 80%, por lo menos 85%, por lo menos 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta de dolor somático en un intervalo de, por ejemplo, del 10% al 100%, del 20% al 100%, del 30% al 100%, del 40% al 100%, del 50% al 100%, del 60% al 100%, del 70% al 100%, del 80% al 100%, del 10% al 90%, del 20% al 90%, del 30% al 90%, del 40% al 90%, del 50% al 90%, del 60% al 90%, del 70% al 90%, del 10% al 80%, del 20% al 80%, del 30% al 80%, del 40% al 80%, del 50% al 80%, o del 60% al 80%, del 10% al 70%, del 20% al 70%, del 30% al 70%, del 40% al 70% o del 50% al 70%.

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor

5

10

25

40

55

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de cabeza. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de cabeza en, por ejemplo, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 35%, por lo menos un 40%, por lo menos un 45%, por lo menos un 50%, por lo menos un 55%, por lo menos un 60%, por lo menos un 65%, por lo menos un 70%, por lo menos un 75%, por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de cabeza en un intervalo de, por ejemplo, del 10% al 100%, del 20% al 100%, del 30% al 100%, del 40% al 100%, del 50% al 100%, del 60% al 100%, del 70% al 100%, del 80% al 100%, del 10% al 90%, del 20% al 90%, del 30% al 90%, del 40% al 90%, del 50% al 90%, del 60% al 90%, del 70% al 90%, del 10% al 80%, del 20% al 80%, del 30% al 80%, del 40% al 80%, del 50% al 80% o del 60% al 80%, del 10% al 70%, del 20% al 70%, del 30% al 70%, del 40% al 70%, o del 50% al 70%.

En una realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de migraña. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de migraña en, por ejemplo, por lo menos un 10%, por lo menos un 15%, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 35%, por lo menos un 40%, por lo menos un 45%, por lo menos un 50%, por lo menos un 55%, por lo menos un 60%, por lo menos un 65%, por lo menos un 70%, por lo menos un 75%, por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90% o por lo menos un 95%. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico divulgado en la presente tiene una actividad contra el dolor capaz de reducir una respuesta al dolor de migraña en un intervalo de, por ejemplo, del 10% al 100%, del 20% al 100%, del 30% al 100%, del 40% al 100%, del 50% al 100%, del 60% al 100%, del 70% al 100%, del 80% al 100%, del 10% al 90%, del 20% al 90%, del 30% al 90%, del 40% al 90%, del 50% al 90%, del 60% al 90%, del 70% al 90%, del 10% al 80%, del 20% al 80%, del 30% al 80%, del 40% al 80%, del 50% al 80% o del 60% al 80%, del 10% al 70%, del 20% al 70%, del 30% al 70%, del 40% al 70%, o del 50% al 70%.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es soluble en un disolvente orgánico. Como se usa en el presente documento, el término "valor de log P" se refiere al logaritmo (base 10) del coeficiente de partición (P) para un compuesto y es una medida de lipofilia. Típicamente, P se define como la relación de concentraciones de un compuesto sindicalizado en las dos fases de una mezcla de dos solventes inmiscibles en equilibrio. Por lo tanto, $\log P = \log_{10}(P)$, donde $P = [\text{sóluto en el disolvente inmiscible 1}]/[\text{sóluto en el disolvente inmiscible 2}]$. Con respecto a las fases orgánicas y acuosas, el valor de log P de un compuesto es constante para cualquier par dado de disolventes acuosos y orgánicos, y su valor puede determinarse empíricamente mediante uno de varios métodos de partición de fases conocidos por un experto en la técnica que incluyen, por ejemplo, un ensayo de matraz de agitación, un ensayo de HPLC y una interfaz entre dos soluciones de electrolitos inmiscibles (ITIES).

En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico según la invención puede tener un valor de log P que indica que el compuesto es sustancialmente soluble en un disolvente orgánico. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto es, por ejemplo, al menos 50% soluble en un disolvente orgánico, al menos 60% soluble en un disolvente orgánico, al menos 70% soluble en un solvente orgánico, al menos 80% soluble en un solvente orgánico, o al menos 90% soluble en un solvente orgánico. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P que indica que el compuesto está entre, por ejemplo, 50% a 100% soluble en un disolvente orgánico, 60% a 100% soluble en un disolvente orgánico, 70% a 100% soluble en un solvente orgánico, 80% a 100% soluble en un solvente orgánico, o 90% a 100% soluble en un solvente orgánico.

En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico según la invención puede tener un valor de log P de, por ejemplo, más de 1,1, más de 1,2, más de 1,4, más de 1,6, más de 1,8, más de 2,0, más de 2,2, más de 2,4, más de 2,6, más de 2,8, más de 3,0, más de 3,2, más de 3,4 o más de 3,6. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 1,8 y 4,0, entre 2,0 y 4,0, entre 2,1 y 4,0, entre 2,2 y 4,0, o entre 2,3 y 4,0, entre 2,4 y 4,0, entre 2,5 y 4,0, entre 2,6 y 4,0, o entre 2,8 y 4,0. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 3,0 y 4,0, o entre 3,1 y 4,0, entre 3,2 y 4,0, entre 3,3 y 4,0, entre 3,4 y 4,0, entre 3,5 y 4,0, o entre 3,6 y 4,0. En aún otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un valor log P en el intervalo de, por ejemplo, entre 2,0 y 2,5, entre 2,0 y 2,7, entre 2,0 y 3,0, o entre 2,2 y 2,5.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede tener un área de superficie polar que es hidrófobo. Como se usa en el presente documento, el término "área de superficie polar" se refiere a la suma de la superficie sobre todos los átomos polares en la estructura de un compuesto y es una medida de hidrofobicidad. Típicamente, estos átomos polares incluyen, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y sus hidrógenos unidos. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie

polar de, por ejemplo, menos de 8,0 nm², menos de 7,0 nm², menos de 6,0 nm², menos de 5,0 nm², menos de 4,0 nm², o menos de 3,0 nm². En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el intervalo de, por ejemplo, entre 3,0 nm² y 6,5 nm², entre 3,0 nm² y 6,0 nm², entre 3,0 nm² y 5,5 nm², entre 3,0 nm² y 5,0 nm², entre 3,0 nm² y 4,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,5 nm², entre 3,5 nm² y 6,0 nm², entre 3,5 nm² y 5,5 nm², entre 3,5 nm² y 5,0 nm², entre 3,5 nm² y 4,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,5 nm², entre 4,0 nm² y 6,0 nm², entre 4,0 nm² y 5,5 nm², o entre 4,0 nm² y 5,0 nm², entre 4,0 nm² y 4,5 nm², o entre 4,5 nm² y 5,5 nm². En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede tener un área de superficie polar en el intervalo de, por ejemplo, entre 2,0 nm² y 6,5 nm², entre 2,0 nm² y 6,0 nm², entre 2,0 nm² y 5,5 nm², entre 2,0 nm² y 5,0 nm², entre 2,0 nm² y 4,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,5 nm², entre 2,5 nm² y 6,0 nm², entre 2,5 nm² y 5,5 nm², entre 2,5 nm² y 5,0 nm², o entre 2,5 nm² y 4,5 nm².

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE son un gran grupo de compuestos terapéuticos con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Los AINE reducen la inflamación al bloquear la ciclooxigenasa. Los AINE incluyen, sin limitación, aceclofenaco, acemetacina, actarit, Alcofenac, alminoprofeno, amfenaco, Aloxipirin, aminofenazona, Antrafenina, aspirina, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bencidamina, butibufeno, Celecoxib, Clortenoxacina, colina salicilato, clometacina, dexketoprofeno, diclofenaco, diflunisal, Emorfazona, epirizol, Etodolac, Etoricoxib, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufen, Fenclofenac, Flurbiprofen, Glafenine, Hidroxiletilo salicilato, Ibuprofen, Indometacin, Indoprofen, Ketoprofen, Ketorolac, Lactilo fenetidina, Loxoprofen, Lumiracoxib, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, ácido metiazínico, mofebutazona, mofezolac, nabumetona, naproxeno, nifenzona, ácido niflúmico, oxametacina, fenacetina, pipebuzona, pranoprofeno, propifenazona, proquazona, ácido protizínico, rofecoxib, salicilamida, salsalato, sulindac, suprofen, tiaramida, tinoridina, ácido tolfenámico, valdecoxib y zomepirac.

Los AINE pueden clasificarse en función de su estructura química o mecanismo de acción. Los ejemplos no limitantes de AINE incluyen un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor de la ciclooxigenasa no selectivo (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1) y un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2). Un AINE puede ser un profen. Los ejemplos de un AINE derivado de salicilato adecuado incluyen, sin limitación, ácido acetilsalicílico (aspirina), diflunisal y salsalato. Los ejemplos de un AINE derivado de p-amino fenol adecuado incluyen, sin limitación, paracetamol y fenacetina. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido propiónico adecuado incluyen, sin limitación, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Dexketoprofeno, Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Indoprofeno, Ketoprofeno, Loxoprofeno, Naproxeno, Oxaprozina, Pranoprofeno y Suprofen. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido acético adecuado incluyen, sin limitación, Aceclofenaco, Acemetacina, Actarit, Alcofenaco, Amfenaco, Clometacina, Diclofenaco, Etodolac, Felbinac, Fenclofenaco, Indometacina, Ketorolaco, Ácido metiazínico, Mofezolaco, Nabumetona, Nabumetona, Nabumetona, Nabumetona y Zomepirac. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido enólico (Oxicam) adecuado incluyen, sin limitación, Droxicam, Isoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, Piroxicam y Tenoxicam. Los ejemplos de un AINE derivado de ácido fenámico adecuado incluyen, sin limitación, ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido tolfenámico. Los ejemplos de inhibidores de COX-2 selectivos adecuados incluyen, sin limitación, Celecoxib, Etoricoxib, Firocoxib, Lumiracoxib, Meloxicam, Paracetamol (acetaminofeno), Parecoxib, Rofecoxib y Valdecoxib. Solo los compuestos terapéuticos que tienen una actividad contra el dolor son parte de la invención.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista PPAR α . Los ejemplos de un agonista de PPAR α adecuado incluyen, sin limitación, Pirinixic (WY 14643), GW6471 y un Fibrato.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista de PPAR β/δ . Los ejemplos de un agonista de PPAR β/δ adecuado incluyen, sin limitación, ácido tetradeciltioacético (TTA). GSK0660, GSK3787, GW501516 (GW-501,516, GW1516, GSK-516 y Endurobol), GW0742 y GW610742X.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agonista PPAR γ . Los ejemplos de un agonista de PPAR γ adecuado incluyen, sin limitación, monascina, tiazolidinedionas como rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona y T0070907. Otros agonistas de PPAR γ adecuados se describen en Masson y Caumont-Bertrand, *Compuestos agonistas de PPAR, preparación y usos*, US 2011/0195993.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un Glitazar (un agonista dual de PPAR α y γ). Los ejemplos de un Glitazar adecuado incluyen, sin limitación, Aleglitazar, Muraglitazar, Saroglitazar y Tesaglitazar.

Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un fármaco inmunosupresor. Los ejemplos de un fármaco inmunosupresor adecuado incluyen, sin limitación, azatioprina y ácido micofenólico.

Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un fármaco uricosúrico. Los ejemplos de un fármaco uricosúrico adecuado incluyen, sin limitación, Benzbromarona.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una aglicona. Los ejemplos de un fármaco Aglicona adecuado incluyen, sin limitación, Piceatannol, Pinosilvina, Pterostilbeno y Resveratrol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un Cannabidiol. Los ejemplos de un fármaco uricosúrico adecuado incluyen, sin limitación, un Fitocannabinoide, un Endocannabinoide y un cannabinoide sintético. Un fitocannabinoide incluye un tetrahidrocannabinol (como, por ejemplo, Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC, THC) y Delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC)), un cannabidiol, un cannabinol, un cannabigerol, un tetrahidrocannabinol, una cannabidivarina y un cannabicromeno. Un endocannabinoide incluye araquidonoiletanolamina (anandamida o AEA), 2-araquidonoilglicerol (2-AG), 2-araquidonilglicerilo éter (noladina), N-araquidonoil-dopamina (NADA), virodhamina (OAE) y lisofosfatidilinositol. Un cannabinoide sintético incluye Dronabinol (Marinol), Nabilona (Cesamet), Sativex, Rimonabant (SR141716), JWH-018, JWH-073, CP-55940, Dimetilheptilpirano, HU-210, HU-331, SR144528, WIN 55,212-2, JWH-133, Levonantradol (Nantrodolum) y AM-2201.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agente de unión al receptor nuclear. Los ejemplos de un agente de unión al receptor nuclear adecuado incluyen, sin limitación, un agente de unión al Receptor de ácido retinoico (RAR), un agente de unión al Receptor X de retinoide (RXR), un agente de unión al Receptor de hígado X (LXR) y un agente de unión a la vitamina D.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un antagonista del receptor de la angiotensina II. Los ejemplos de un antagonista del receptor de angiotensina II adecuado incluyen, sin limitación, Azilsartán, Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán y Valsartán.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE). Los ejemplos de un inhibidor de la ECA adecuado incluyen, sin limitación, un agente que contiene sulfhidrilo, un agente que contiene dicarboxilato, un agente que contiene fosfonato, una casokinina y una lactokinina. Un agente que contiene sulfhidrilo incluye captopril (capoten) y zofenopril. Un agente que contiene dicarboxilato incluye Enalapril (Vasotec/Renitec), Ramipril (Altace/Prilace/Ramace/Ramiwin/Triatec/Tritace), Quinapril (Accupril), Perindopril (Coversyl/Aceon), Lisinopril (Lisril/Lopril/Novatec/Prinivil/Zestril), Benazepril (Lotensin), Imidapril (Tanatril), Zofenopril (Zofecard) y Trandolapril (Mavik/Odrik/Gopten). Un agente que contiene fosfonato incluye Fosinopril (Fositen/Monopril).

Un compuesto terapéutico divulgado en el presente puede ser un inhibidor de la fosfodiesterasa. Los ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasa adecuado incluyen, sin limitación, un inhibidor selectivo de PDE 1, un inhibidor selectivo de PDE 2, un inhibidor selectivo de PDE 3, un inhibidor selectivo de PDE 4, un inhibidor selectivo de PDE 5 y un inhibidor selectivo de PDE 10. Un inhibidor selectivo de PDE1 incluye vinoxetina. Un inhibidor selectivo de PDE2 incluye BAY 60-7550 (2-[(3,4-dimetoxifenilo)metilo]-7-[(1R)-1-hidroxietil]-4-fenilbutil]-5-metilo-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(1H)-ona), EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), Oxindol y PDP (9-(6-Fenil-2-oxohex-3-ilo)-2-(3,4-dimetoxibencil)-purin-6-ona). Un inhibidor selectivo de PDE3 incluye Anagrelida, Cilostazol, Enoximona, Inamrinona y Milrinona. Un inhibidor selectivo de PDE4 incluye Drotaverina, Ibudilast, Luteolin, Mesembrina, Piclamilast, Roflumilast y Rolipram. Un inhibidor selectivo de PDE5 incluye Avanafil, Dapiridamol, Icarin, 4-Metilpiperazina, Pirazolo Pirimidin-7-1, Sildenafil, Tadalafil, Udenafil y Vardenafil. Un inhibidor selectivo de PDE10 incluye papaverina.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fibrato. Los fibratos son una clase de ácidos carboxílicos anfipáticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Estos compuestos terapéuticos se usan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico, donde puede reducir los niveles de, por ejemplo, triglicéridos y LDL, así como aumentar los niveles de HDL. Los ejemplos de un fibrato adecuado incluyen, sin limitación, Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Gemfibrozilo y Fenofibrato.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una estatina. Las estatinas (o inhibidores de la HMG-CoA reductasa) son una clase de compuestos terapéuticos utilizados para reducir los niveles de LDL y/o colesterol al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa, que desempeña un papel central en la producción de colesterol en el hígado. Para compensar la disminución de la disponibilidad de colesterol, se incrementa la síntesis de los receptores hepáticos de LDL, lo que resulta en una mayor eliminación de partículas de LDL de la sangre. Los ejemplos de una estatina adecuada incluyen, sin limitación, Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina y Simvastatina.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un tocotrienol. Los tocotrienoles son otra clase de inhibidores de la reductasa HMG-CoA y pueden usarse para reducir los niveles de LDL y/o colesterol induciendo la regulación positiva del receptor de LDL hepático y/o disminuyendo los niveles plasmáticos de LDL. Los ejemplos de un tocotrienol adecuado incluyen, sin limitación, un γ -tocotrienol y un δ -tocotrienol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una niacina. Las niacinas son una clase de compuestos terapéuticos con propiedades modificadoras del nivel de lípidos. Por ejemplo, una niacina puede reducir las LDL al inhibir selectivamente la hexaciglicerol aciltransferasa hepática 2, reducir la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL a través de un receptor HM74 y HM74A o GPR109A. Estos compuestos terapéuticos se usan para una variedad de trastornos metabólicos. Un uso no limitante es como agente anti-hiperlipidémico, donde puede inhibir

la descomposición de las grasas en el tejido adiposo. Debido a que la niacina bloquea la descomposición de las grasas, causa una disminución de los ácidos grasos libres en la sangre y, como consecuencia, disminuye la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y colesterol por el hígado. Al reducir los niveles de VLDL, una niacina también puede aumentar el nivel de HDL en la sangre. Los ejemplos de una niacina adecuada incluyen, sin limitación, Acipimox, Niacina, Nicotinamida y Vitamina B3.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un secuestrante de ácidos biliares. Los secuestradores de ácidos biliares (también conocidos como resinas) son una clase de compuestos terapéuticos utilizados para unir ciertos componentes de la bilis en el tracto gastrointestinal. Interrumpen la circulación enterohepática de los ácidos biliares al secuestrarlos y evitar su reabsorción intestinal. Los secuestradores de ácidos biliares son particularmente efectivos para reducir el LDL y el colesterol al secuestrar los ácidos biliares que contienen colesterol liberados en el intestino y evitan su reabsorción del intestino. Además, un secuestrante de ácido biliar también puede elevar los niveles de HDL. Los ejemplos de un secuestrante de ácido biliar adecuado incluyen, sin limitación, colestiramina, colestevlam y colestipol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol. Los inhibidores de la absorción de colesterol son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de colesterol del intestino. La disminución de la absorción de colesterol conduce a una regulación positiva de los receptores de LDL en la superficie de las células y a una mayor absorción de colesterol LDL en estas células, disminuyendo así los niveles de LDL en el plasma sanguíneo. Los ejemplos de un inhibidor de absorción de colesterol adecuado incluyen, sin limitación, Ezetimiba, un fitosterol, un esteroide y un estanol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un inhibidor de la absorción de grasa. Los inhibidores de la absorción de grasa son una clase de compuestos terapéuticos que inhiben la absorción de grasa del intestino. La disminución de la absorción de grasas reduce la ingesta calórica. En un aspecto, un inhibidor de la absorción de grasa inhibe la lipasa pancreática, una enzima que descompone los triglicéridos en el intestino. Los ejemplos de un inhibidor de absorción de grasa adecuado incluyen, sin limitación, Orlistat.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser una amina simpaticomimética. Las aminas simpaticomiméticas son una clase de compuestos terapéuticos que imitan los efectos de las sustancias transmisoras del sistema nervioso simpático como las catecolaminas, la epinefrina (adrenalina), la noradrenalina y/o la dopamina. Una amina simpaticomimética puede actuar como un agonista α -adrenérgico, un agonista β -adrenérgico, un agonista dopaminérgico, un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) y un inhibidor de la COMT. Dichos compuestos terapéuticos, entre otras cosas, se usan para tratar el paro cardíaco, la presión arterial baja o incluso retrasar el parto prematuro. Los ejemplos de una amina simpaticomimética adecuada incluyen, sin limitación, Clenbuterol, salbutamol, efedrina, pseudoefedrina, metanfetamina, anfetamina, fenilefrina, isoproterenol, dobutamina, metilfenidato, lisdexamfetamina, catina, catinona, metcatinona, cocaína, bencilpiperazina (BZP), metilendioxipirovalerona (MDPV), 4-metilaminorex, pemolina, fenmetrazina y propilhexedrina. Un agonista β -adrenérgico incluye fenilefrina, propilhexedrina y pseudoefedrina. Un agonista β -adrenérgico incluye clenbuterol, dobutamina, efedrina, isoproterenol y salbutamol. Un agonista dopaminérgico/norepinefrinérgico incluye cocaína (inhibidor de la recaptación de DA/NE), lisdexamfetamina (inhibidor de la recaptación de 5HT/DA/NE), metilfenidato (inhibidor de la recaptación de DA/NE) y metilendioxipiroprovalerona (inhibidor de la recaptación de DA/NE). Un agente de liberación de neurotransmisores incluye anfetamina (agente de liberación de DA/NE), bencilpiperazina (agente de liberación de DA/NE), catina (agente de liberación de DA/NE), catinona (agente de liberación de DA/NE), metanfetamina (agente de liberación de DA/NE), Metcatinona (agente de liberación de DA/NE), 4-metilaminorex (agente de liberación de DA/NE), pemolina, fenmetrazina (agente de liberación de DA/NE) y Fenetilamina (agente de liberación de DA/NE).

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un antagonista de receptor de rianodina. Los ejemplos de un antagonista del receptor de Rianodina incluyen, sin limitación, Azumoleno y Dantroleno.

Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un medicamento contra el cáncer. Los ejemplos de un medicamento contra el cáncer adecuado incluyen, sin limitación, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide y terpenoide vegetal, un inhibidor de topoisomerasa y un antibiótico citotóxico. Un agente alquilante incluye carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, oxaliplatino y mecloretamina. Un antimetabolito incluye azatioprina y mercaptopurina. Un alcaloide y un terpenoide de plantas incluyen un alcaloide de Vinca como Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina y Vindesina, una podofilotoxina como Etopósido y Tenipósido, y un Taxano como Docetaxel y Ortataxel. Un inhibidor de topoisomerasa incluye un inhibidor de topoisomerasa tipo I como las camptotecinas, como, por ejemplo, Exatecan, Irinotecan, Lurtotecan, Topotecan, BNP 1350, CKD 602, DB 67 (AR67) y ST 1481, y un inhibidor de tipo II como una epipodofilotoxina tales como, por ejemplo, amsacrina, etopósido, fosfato de etopósido y tenipósido. Un antibiótico citotóxico incluye una actinomicina como la actinomicina D, la bacitracina, la colistina (polimixina E) y la polimixina B, una antracenodiona como la mitoxantrona y la pixantrona, y una antraciclina como la bleomicina, la doxorubicina (adriamicina), la daunorubicina, la epirubicina, la daunomicina, la daunomicina, plicamicina y valrubicina.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser metformina, la curcumina, ácido

glicirretínico, o 6-shogaol.

Un compuesto terapéutico según la invención puede ser un antibiótico. Los ejemplos de una amina simpaticomimética adecuada incluyen, sin limitación, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-helminthos. Entre los ejemplos de un fármaco antihelmíntico adecuado se incluyen, sin limitación, Abamectina, un Aminoacetoniitrilo como Monepantel, un Benzimidazol, Dietilcarbamazina, Ivermectina, Levamisol, Niclosamida, un Octadepsipeptido como Emodepsida, Ácido fosfónico (Metrifonato), praziquantel, un espiroindol como derquantel y pamoato de suramina pirantel. Un bencimidazol incluye albendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, tiabendazol y triclabendazol.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un fármaco anti-malaria. Los ejemplos de un medicamento antipalúdico adecuado incluyen, sin limitación, amodiaquina, artemisinina, atovaquona, cloroquina, clindamicina, doxiciclina, halofantrina, mefloquina, primaquina, proguanil, pirimetamina, quinina y agentes relacionados como quinimax y quinidina, rufigallol y sulfonamida como la sulfadoxina y la sulfametoxipiridazina. Una artemisinina incluye arteter, arteméter, artemisinina, artesunato y dihidroartemisinina.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un agente anti-hiperlipidémico. Hay varias clases de agentes anti-hiperlipidémicos (también conocidos como agentes hipolipidémicos). Pueden diferir tanto en su impacto en el perfil de colesterol como en los efectos adversos. Por ejemplo, algunos pueden reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL), mientras que otros pueden aumentar preferentemente la lipoproteína de alta densidad (HDL). Clínicamente, la elección de un agente dependerá del perfil de colesterol de un individuo, el riesgo cardiovascular de un individuo y/o las funciones hepáticas y renales de un individuo. Los ejemplos de un agente anti-hiperlipidémico adecuado incluyen, sin limitación, un antagonista del receptor de angiotensina II, un inhibidor de la ECA, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un fibrato, una estatina, un tocotrienol, una niacina, un secuestrante de ácidos biliares (resina), una absorción de colesterol inhibidor, un inhibidor de la lipasa pancreática y una amina simpaticomimética.

Un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser un éster de un compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico aumenta el valor de logP en relación con el mismo compuesto terapéutico, pero sin la modificación del éster. Un grupo éster puede unirse a un compuesto terapéutico mediante, por ejemplo, un ácido carboxílico o un grupo funcional hidroxilo presente del compuesto terapéutico. Un éster de un compuesto terapéutico puede tener una mayor hidrofobicidad y, como tal, puede disolverse en un volumen reducido de disolvente descrito aquí. En algunos casos, un éster de un compuesto terapéutico puede combinarse directamente con un adyuvante descrito aquí, eliminando así la necesidad de un disolvente. Un éster de un compuesto terapéutico puede permitir la preparación de una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en situaciones en las que una forma no esterificada del mismo compuesto terapéutico es inmisible en un disolvente descrito en el presente documento. Todavía se puede administrar un éster de un compuesto terapéutico de una manera que inhiba más eficazmente una respuesta proinflamatoria siempre que el compuesto se combine con un adyuvante descrito aquí. En una realización, se puede hacer reaccionar un compuesto terapéutico con éster etílico para formar un éster etílico del compuesto terapéutico.

Una composición farmacéutica de solución sólida descrita en este documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual de un individuo. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos al menos 1,000 mg, al menos 1,100 mg, al menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1,500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, 5 mg a 100 mg, 10 mg a 100 mg, 50 mg a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 150 mg a 350 mg, 250 mg a 500 mg, 350 mg a 600 mg, 500 mg a 750 mg, 600 mg a 900 mg, 750 mg a 1,000 mg, 850 mg a 1,200 mg, o 1,000 mg a 1,500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, 10 mg a 250 mg, 10 mg a 500 mg, 10 mg a 750 mg, 10 mg a 1,000 mg, 10 mg a 1,500 mg, 50 mg a 250 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 750 mg, 50 mg a 1000 mg, 50 mg a 1500 mg, 100 mg a 250 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 750 mg, 100 mg a 1000 mg, 100 mg a 1500 mg, 200 mg a 500 mg, 200 mg a 750 mg, 200 mg a 1000 mg, 200 mg a 1500 mg, 5 mg a 1500 mg, 5 mg a 1000 mg, o de 5 mg a 250 mg.

La composición farmacéutica descrita en este documento comprende un compuesto terapéutico en una cantidad del 5% al 55% en peso.

En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica divulgada en la presente puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad de, por ejemplo, del 5% al 45% en peso, del 5% al 40% en peso, del 5% al 35% en peso, del 5% al 30% en peso, del 5% al 25% en peso, del 5% al 20% en peso, del 5% al 15% en peso, del 5% al 10% en peso, del 10% al 45% en peso, del 10% al 40% en peso, del 10% al 35% en peso, del 10% al 30% en peso, del 10% al 25% en peso, del 10% al 20% en peso, del 10% al 15% en peso, del 15% al 45% en peso, del 15% al 40% en peso, del 15% al 35% en peso, del 15% al 30% en peso, del 15% al 25% en peso, del 15% al 20% en peso, del 20% al 45% en peso, del 20% al 40% en peso, del 20% al 35% en peso, del 20% al 30% en peso, del 20% al 25% en peso, del 25% al 45% en peso, del 25% al 40% en peso, del 25% al 35% en peso, o del 25% al 30% en peso.

La concentración final de un compuesto terapéutico divulgado en la presente en una composición farmacéutica divulgada en la presente puede ser de cualquier concentración deseada. En un aspecto de esta realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. En otros aspectos de esta realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, al menos 0,00001 mg/ml, al menos 0,0001 mg/ml, al menos 0,001 mg/ml, al menos 0,01 mg/ml, al menos 0,1 mg/ml, al menos 1 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 100 mg/ml, al menos 200 mg/ml, al menos 500 mg/ml, al menos 700 mg/ml, al menos 1000 mg/ml, o al menos 1,200 mg/ml. En otros aspectos de esta realización, la concentración de un compuesto terapéutico divulgado aquí en la solución puede ser, por ejemplo, como máximo 1000 mg/mL, como máximo 1,100 mg/mL, como máximo 1,200 mg/mL, como máximo 1,300 mg/mL, como máximo 1,400 mg/ml, como máximo 1500 mg/ml, como máximo 2,000 mg/ml, como máximo 2,000 mg/ml o como máximo 3,000 mg/ml. En otros aspectos de esta realización, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede estar en un rango de, por ejemplo, 0,00001 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,0001 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,01 mg/ml a 3,000 mg/ml, 0,1 mg/ml a 3,000 mg/ml, 1 mg/ml a 3,000 mg/ml, 250 mg/ml a 3,000 mg/ml, 500 mg/ml a 3,000 mg/ml, 750 mg/ml a 3,000 mg/ml, 1000 mg/ml a 3,000 mg/ml, 100 mg/ml a 2,000 mg/ml, 250 mg/ml a 2,000 mg/ml, 500 mg/ml a 2,000 mg/ml, 750 mg/ml a 2,000 mg/ml, 1000 mg/ml a 2,000 mg/ml, 100 mg/ml a 1500 mg/ml, 250 mg/ml a 1500 mg/ml, 500 mg/ml a 1500 mg/ml, 750 mg/ml a 1500 mg/ml, 1000 mg/ml a 1500 mg/ml, 100 mg/ml a 1,200 mg/ml, 250 mg/ml a 1,200 mg/ml, 500 mg/ml a 1,200 mg/ml, 750 mg/ml a 1,200 mg/ml, 1000 mg/ml a 1,200 mg/ml, 100 mg/ml a 1000 mg/mL, 250 mg/mL a 1000 mg/mL, 500 mg/mL a 1000 mg/mL, 750 mg/mL a 1000 mg/ml, 100 mg/ml a 750 mg/ml, 250 mg/ml a 750 mg/ml, 500 mg/ml a 750 mg/ml, 100 mg/ml a 500 mg/ml, 250 mg/mL a 500 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,0001 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,001 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,01 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 0,1 mg/ml, 0,00001 mg/ml a 1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 0,01 mg/ml, 0,001 mg/ml a 0,1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 1 mg/ml, 0,001 mg/ml a 10 mg/ml, o 0,001 mg/ml a 100 mg/ml.

Aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, uno o más lípidos. Un lípido se puede definir ampliamente como una molécula pequeña hidrofóbica o anfifílica. La naturaleza anfifílica de algunos lípidos les permite formar estructuras como vesículas, liposomas o membranas en un ambiente acuoso. Ejemplos no limitativos de lípidos incluyen ácidos grasos, glicerolípidos, fosfolípidos, esfingolípidos, lípidos de esteroides, lípidos prenol, sacarolípidos y policétidos.

Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede ser un graso farmacéuticamente aceptable de ácido. Un ácido graso comprende un ácido carboxílico con una cadena de hidrocarburo larga no ramificada que puede estar saturada o insaturada. Por lo tanto, la disposición confiere un ácido graso con un extremo polar hidrófilo y un extremo no polar hidrófobo que es insoluble en agua. La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen una cadena de hidrocarburos de un número par de átomos de carbono, típicamente entre 4 y 24 carbonos, y pueden unirse a grupos funcionales que contienen oxígeno, halógenos, nitrógeno y azufre. Los ácidos grasos sintéticos o no naturales pueden tener una cadena de hidrocarburos de cualquier número de átomos de carbono entre 3 y 40 carbonos. Cuando existe un doble enlace, existe la posibilidad de una isomería geométrica cis o trans, que afecta significativamente la configuración molecular de la molécula. Los enlaces dobles cis provocan que la cadena de ácidos grasos se doble, un efecto que es más pronunciado cuantos más enlaces dobles hay en una cadena. La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen la configuración cis, aunque la forma trans existe en algunas grasas y aceites naturales y parcialmente hidrogenados. Los ejemplos de ácidos grasos incluyen, sin limitación, ácido capílico (8: 0), ácido pelargónico (9: 0), ácido cáprico (10: 0), ácido undecílico (11: 0), ácido láurico (12: 0), ácido tridecílico (13: 0), ácido mirístico (14: 0), ácido miristoleico (14: 1), ácido pentadecílico (15: 0), ácido palmítico (16: 0), ácido palmitoleico (16: 1), ácido sapiénico (16: 1), ácido margarico (17: 0), ácido esteárico (18: 0), ácido oleico (18: 1), ácido eláídico (18: 1), ácido vaccénico (18: 1), ácido linoleico (18: 2), ácido linoeláídico (18: 2), ácido α -linolénico (18: 3), ácido γ -linolénico (18: 3), ácido estearidónico (18: 4), ácido no adecuático (19: 0), ácido araquídico (20: 0), ácido eicosenoico (20: 1), dihomog-ácido linolénico (20: 3), ácido hidromiel (20: 3), ácido araquidónico (20: 4), ácido eicosapentaenoico (20: 5), ácido heneicosílico (21: 0), ácido behénico (22: 0), ácido erúxico (22: 1), ácido docosahexaenoico (22: 6), ácido tricosílico (23: 0), ácido lignocérico (24: 0), ácido nervónico (24: 1), ácido pentacosílico (25: 0), ácido cerótico (26: 0), ácido heptacosílico (27: 0), ácido montánico (28: 0), ácido no cososílico (29: 0), ácido melisico (30: 0), ácido henatriacontílico (31: 0), ácido lacceroico (32: 0), ácido psílico (33: 0), ácido gédico (34: 0), ácido ceroplástico (35: 0) y ácido hexatriacontílico (36: 0).

En una realización, un lípido puede ser un ácido graso farmacéuticamente aceptable saturado o insaturado. En aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 22, al menos 24, al menos 26, al menos 28, o al menos 30 átomos de carbono. En otros aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, entre 4 y 24 átomos de carbono, entre 6 y 24 átomos de carbono, entre 8 y 24 átomos de carbono, entre 10 y 24 átomos de carbono, entre 12 y 24 átomos de carbono, entre 14 y 24 átomos de carbono, o entre 16 y 24 átomos de carbono, entre 4 y 22 átomos de carbono, entre 6 y 22 átomos de carbono, entre 8 y 22 átomos de carbono, entre 10 y 22 átomos de carbono, entre 12 y 22 átomos de carbono, entre 14 y 22 átomos de carbono, o entre 16 y 22 átomos de carbono, entre 4 y 20 átomos de carbono, entre 6 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 20 átomos de carbono, entre 12 y 20 átomos de carbono, entre 14 y 20 átomos de carbono, o entre 16 y 20 átomos de carbono. Si no está saturado, el ácido graso puede tener, por ejemplo, 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, o 6 o más dobles enlaces.

Un lípido útil en las composiciones farmacéuticas según la invención es una grasa dura farmacéuticamente aceptable. También conocida como "grasa sólida", lípido sólido a temperatura ambiente", o simplemente "grasa", una grasa dura incluye cualquier ácido graso que sea sólido a temperatura ambiente normal, como por ejemplo, 20°C. Las grasas consisten en un amplio grupo de compuestos que son generalmente solubles en disolventes orgánicos y generalmente insolubles en agua. Ejemplos de mezclas de grasas duras farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, una mezcla de uno o más glicerolípidos descritos en el presente documento, una mezcla de uno o más ésteres de ácido graso de glicol descritos en este documento, una mezcla de ésteres de ácidos grasos más poliéter descrita en el presente documento, una mezcla de más glicéridos descrita en este documento.

Una grasa dura usada en las composiciones farmacéuticas divulgadas es un triglicérido farmacéuticamente aceptable que puede incluir un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄.

Los lípidos sólidos que forman parte de la invención son triglicéridos que tienen un punto de fusión de 40° C a 50° C, como de 40°C a 44°C, de 40°C a 45°C, de 40°C a 46°C, de 40°C a 47°C, de 40°C a 48°C, de 40°C a 49°C, de 40°C a 50°C, de 42°C a 44°C, de 42°C a 45°C, de 42°C a 46°C, de 42°C a 47°C, de 42°C a 48°C, de 42°C a 49°C, o de 42°C a 50°C.

[0091] En otros aspectos de esta realización, solo las composiciones definidas por el alcance de las reivindicaciones son parte de la invención, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de ésteres de ácidos grasos PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 43°C, 43°C, 44°C, 45°C, 45°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C. En aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de ésteres de ácidos grasos PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 30°C a 44°C, 30°C a 45°C, 30°C a 46°C, 30°C a 47°C, 30°C a 48°C, 30°C a 49°C, 30°C a 50°C, 32°C a 44°C, 32°C a 45°C, 32°C a 46°C, 32°C a 47°C, 32°C a 48°C, 32°C a 49°C, 32°C a 50°C, 34°C a 44°C, 34°C a 45°C, 34°C a 46°C, 34°C a 47°C, 34°C a 48°C, 34°C a 49°C, 34°C a 50°C, 36°C a 44°C, 36°C a 45°C, 36°C a 46°C, 36°C a 47°C, 36°C a 48°C, 36°C a 49°C, 36°C a 50°C, 38°C a 44°C, 38°C a 45°C, 38°C a 46°C, 38°C a 47°C, 38°C a 48°C, 38°C a 49°C, 38°C a 50°C, 40°C a 44°C, 40°C a 45°C, 40°C a 46°C, 40°C a 47°C, 40°C a 48°C, 40°C a 49°C, 40°C a 50°C, 42°C a 44°C, 42°C a 45°C, 42°C a 46°C, 42°C a 47°C, 42°C a 48°C, 42°C a 49°C, o 42°C a 50°C.

En otros aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos y ésteres de ácidos grasos de PEG que tienen un punto de fusión, por ejemplo, 33°C, 34°C, 35°C, 36°C, 37°C, 38°C, 39°C, 40°C, 41°C, 43°C, 43°C, 44°C, 45°C, 45°C, 47°C, 48°C, 49°C, 50°C. En aspectos de esta realización, una mezcla de lípidos farmacéuticamente aceptables incluye una mezcla de mono-, di- y/o triglicéridos y ésteres de ácido graso PEG que tienen un punto de fusión de, por ejemplo, 30°C a 44°C, 30°C a 45°C, 30°C a 46°C, 30°C a 47°C, 30°C a 48°C, 30°C a 49°C, 30°C a 50°C, 32°C a 44°C, 32°C a 45°C, 32°C a 46°C, 32°C a 47°C, 32°C a 48°C, 32°C a 49°C, 32°C a 50°C, 34°C a 44°C, 34°C a 45°C, 34°C a 46°C, 34°C a 47°C, 34°C a 48°C, 34°C a 49°C, 34°C a 50°C, 36°C a 44°C, 36°C a 45°C, 36°C a 46°C, 36°C a 47°C, 36°C a 48°C, 36°C a 49°C, 36°C a 50°C, 38°C a 44°C, 38°C a 45°C, 38°C a 46°C, 38°C a 47°C, 38°C a 48°C, 38°C a 49°C, 38°C a 50°C, 40°C a 44°C, 40°C a 45°C, 40°C a 46°C, 40°C a 47°C, 40°C a 48°C, 40°C a 49°C, 40°C a 50°C, 42°C a 44°C, 42°C a 45°C, 42°C a 46°C, 42°C a 47°C, 42°C a 48°C, 42°C a 49°C, o 42°C a 50°C.

Una composición farmacéutica de solución sólida se divulgada en la presente puede comprender un lípido sólido a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptable (grasa dura) en una cantidad del 30% al 75% en peso.

[0094] Mezclas comercialmente disponibles de glicerolípidos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, mantequilla de cacao, mezclas de PEG-6 estearato y etileno palmitoestearato de glicol y PEG-32 estearato (Tefose® 1500; Tefose® 63), mezclas de triceteareth-4 fosfato y palmitostearato de etilenglicol y palmitostearato de dietilenglicol (SEDEFOS® 75), mezclas de monoestearato de glicerol y estearato de PEG-75 (GELOT®), mezclas de alcohol cetílico y alcoholes grasos etoxilados (seteth-2-, steareth-20) (EMULCIRE®), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 33°C (GELUCIRE® 33/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que

tienen un punto de fusión de alrededor de 39°C (GELUCIRE® 39/01), mezclas de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados que tienen un punto de fusión de alrededor de 43°C (GELUCIRE® 43/01), mezclas de monoestearato de glicerol 40-55 (tipo I) y diglicéridos (GELEOL® Mono y Diglicéridos) y mezclas de triglicéridos de cadena media (LABRAFAC® Lipophile WL 1349). Sólo los lípidos sólidos a temperatura ambiente que comprenden un triglicérido definido por el

Una grasa dura útil en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede ser un éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable. Un éster de ácido graso de glicol farmacéuticamente aceptable puede ser un monoéster de un glicol, un diéster de un glicol o un triéster de un glicol. Un éster de ácido graso de glicol incluye, sin limitación, un éster de ácido graso de etilenglicol, un éster de ácido graso de dietilenglicol, un éster de ácido graso de propilenglicol y un éster de ácido graso de dipropileno. Los ejemplos no limitantes de ésteres de ácido graso de glicol incluyen, por ejemplo, etilenglicol caprilato, etilenglicol pelargonato, etilenglicol caprato, etilenglicol undecilato, etilenglicol laurato, etilenglicol tridecilato, etilenglicol miristato, etilenglicol miristolato, etilenglicol pentadecilato, etilenglicol palmitato, etilenglicol palmitoleato, etilenglicol sapienato, etilenglicol margarato, etilenglicol estearato, etilenglicol palmitoestearato, etilenglicol oleato, etilenglicol elaidato, etilenglicol vaccinato, etilenglicol linooleato, etilenglicol linoelaidato, etilenglicol α -linolenato, etilenglicol γ -linolenato, etilenglicol estearidonato, etilenglicol caprilocaprato, dicaprilocaprato de etilenglicol, caprilato de dietilenglicol, pelargonato de dietilenglicol, caprato de dietilenglicol, undecilato de dietilenglicol, laurato de dietilenglicol, tridecilato de dietilenglicol, miristato de dietilenglicol, miristolato de dietilenglicol, dietilenglicol palmitato, dietilenglicol palmitoleato, dietilenglicol sapienato, dietilenglicol margarato, dietilenglicol estearato, dietilenglicol palmitoestearato, dietilenglicol oleato, dietilenglicol elaidato, dietilenglicol vaccinato, dietilenglicol linooleato, dietilenglicol linoelaidato, dietilenglicol α -linolenato, dietilenglicol γ -linolenato, dietilenglicol estearidonato, dietilenglicol caprilocaprato, dietilenglicol dicaprilocaprato, propilenglicol caprilato, propileno glicol pelargonato, caprato de propilenglicol, propilenglicol undecilato, laurato de propilenglicol, propilenglicol tridecilato, propilenglicol miristato, propilenglicol miristolato, propilenglicol pentadecilato, palmitato de propilenglicol, palmitoleato de propilenglicol, sapienato de propilenglicol, margarato de propilenglicol, estearato de propilenglicol, palmitoestearato de propilenglicol, oleato de propilenglicol, elaidato de propilenglicol, vacunato de propilenglicol, propilenglicol linooleato, propilenglicol linoelaidato, propilenglicol α -linolenato, propilenglicol γ -linolenato, propilenglicol estearidonato, propilenglicol caprilocaprato, propilenglicol dicaprilocaprato, dipropilenglicol caprilato, pelargonato de dipropilenglicol, caprato, dipropilenglicol undecilato, dipropilenglicol laurato, dipropilenglicol tridecilato, dipropilenglicol miristato, dipropilenglicol miristolato, dipropilenglicol pentadecilato, dipropilenglicol palmitato, dipropilenglicol palmitoleato, dipropilenglicol sapienato, dipropilenglicol margarato, dipropilenglicol estearato, dipropilenglicol palmitoestearato, dipropilenglicol oleato, dipropilenglicol elaidato, dipropilenglicol vaccinato, dipropilenglicol linooleato, dipropilenglicol linoelaidato, dipropilenglicol α -linolenato, dipropilenglicol γ -linolenato, dipropilenglicol estearidonato, dipropilenglicol caprilocaprato, dipropilenglicol dicaprilocaprato, o cualquier combinación de los mismos. Sólo los lípidos sólidos a temperatura ambiente que comprenden un triglicérido definido por el alcance de las reivindicaciones son parte de la invención

Ésteres del ácido graso glicol comercialmente disponible farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, monopalmitoestearato de propilenglicol (MONOSTEOL®), dicaprilocaprato propilenglicol (PG Labrafac®), monolaurato de propilenglicol (tipo I) (LAUROGLYCOL® FCC), monolaurato de propilenglicol (tipo II) (LAUROGLYCOL® 90), monocaprilato de propilenglicol (tipo I) (CAPRYOL® PGMC) y monocaprilato de propilenglicol (tipo II) (CAPRYOL® 90).

Otro lípido usado en las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente es un lípido líquido a temperatura ambiente. También conocido como "grasa líquida", un lípido líquido a temperatura ambiente incluye cualquier ácido graso que sea líquido a temperatura ambiente normal, tal como, por ejemplo, 20°C. Los lípidos líquidos a temperatura ambiente comprenden un amplio grupo de compuestos que generalmente son solubles en solventes orgánicos y generalmente insolubles en agua. Los ejemplos de mezclas de lípidos líquidos a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, una mezcla de uno o más ácidos grasos descritos aquí, una mezcla de una o más grasas parcialmente hidrolizadas y una mezcla de una o más grasas parcialmente hidrogenadas.

Un lípido líquido a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptable incluye una grasa parcialmente hidrogenada farmacéuticamente aceptable. El proceso de hidrogenación agrega átomos de hidrógeno a los lípidos insaturados, eliminando los dobles enlaces y convirtiéndolos en lípidos parcial o completamente saturados. La hidrogenación parcial es una sustancia química en lugar de enzimática, que convierte una parte de los isómeros cis en lípidos transinsaturados en lugar de hidrogenarlos por completo. En la primera etapa de reacción, se agrega un hidrógeno, con el otro, el carbono insaturado de forma coordinada, se une al catalizador. El segundo paso es la adición de hidrógeno al carbono restante, produciendo un ácido graso saturado. El primer paso es reversible, de modo que el hidrógeno se reabsorbe en el catalizador y se forma nuevamente el doble enlace. El intermedio con solo un hidrógeno agregado no contiene doble enlace y puede rotar libremente. Por lo tanto, el doble enlace puede volver a formarse como cis o trans, de los cuales trans es favorecido, independientemente del material de partida.

Una composición farmacéutica de solución sólida descrita en el presente documento comprende un lípido líquido a temperatura ambiente en un intervalo del 1% a 20% en peso, como por ejemplo del 1% al 10% en peso, del 2% al 20% en peso, del 2% al 10% en peso, del 4% al 20% en peso, del 4% al 10% en peso, del 6% al 20% en peso,

del 6 % al 10% en peso, del 8% al 20% en peso, del 8% al 15% en peso, o del 8% al 12% en peso.

Los ejemplos de lípidos líquidos farmacéuticamente aceptables a temperatura ambiente incluyen monoglicéridos, que incluyen, sin limitación, monomiristoleato de glicerol, monopalmitoleato de glicerol, monosapienato de glicerol, monooolato de glicerol, monoelaidato de glicerol, monovaccenato de glicerol, monolinoleato de glicerol, monolinoelaidato de glicerol, monomeadato de glicerol, monoaraquidonato de glicerol, monoicosapentaenoato de glicerol, monoerucato de glicerol, monodocosahexaenoato de glicerol y mononervonato de glicerol.

Los lípidos líquidos a temperatura ambiente farmacéuticamente aceptables disponibles comercialmente incluyen, sin limitación, dibehenato de glicérido (COMPRITOL® 888), behenato de glicerol (COMPRITOL® E ATO), dipalmitostearato de glicerol (Biogapress Vegetal BM297ATO), diestearato de glicerol (tipo I) (PRECIROL® ATO 5) y monolinoleato de glicerol (MAISINE™ 35-1).

Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, un agente estabilizante. Un agente de estabilidad es un compuesto que interactúa con un ácido o base libre presente en un compuesto terapéutico descrito aquí para proteger las cargas, impidiendo así las interacciones iónicas entre el compuesto terapéutico/las matrices lipídicas evitando las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Por lo tanto, un agente estabilizador previene la transición termodinámica de una composición a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes de estabilidad incluyen un polímero líquido de glicol, un alcohol monohídrico, isosórbido dimetilo éter y dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol) (TRANSCUTOL®). En las reivindicaciones, se define que los agentes estabilizantes comprenden un polímero de glicol líquido.

Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad suficiente para estabilizar el ácido o base libre presente en un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad de, por ejemplo, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 19% en peso, menos del 18% en peso, menos del 17% en peso, menos del 16% en peso, menos del 15% en peso, menos del 14% en peso, menos del 13% en peso, menos del 12% en peso, menos del 11% en peso, menos del 10% en peso, menos del 9% en peso, menos del 8% en peso, menos del 7% en peso, menos del 6% en peso, menos del 5% en peso, menos del 4% en peso, menos del 3% en peso, menos del 2% en peso o menos del 1%. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente estabilizante en una cantidad de, por ejemplo, 1% a 5% en peso, 1% a 7% en peso, 1% a 10% en peso, 1% hasta 12% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 18% en peso, 1% a 20% en peso, 2% a 5% en peso, 2% a 7% en peso, 2% a 10% en peso, 2% a 12% en peso, 2% a 15% en peso, 2% a 18% en peso, 2% a 20% en peso, 3% a 5% en peso, 3% a 7% en peso, 3% a 10% en peso, 3% a 12% en peso, 3% a 15% en peso, 3% a 18% en peso, 3% a 20% en peso, 4% a 5% en peso, 4% a 7% en peso, 4% a 10% en peso, 4% a 12% en peso, 4% a 15% en peso, 4% a 18% en peso, 4% a 20% en peso, 5% hasta 7% en peso, 5% a 10% en peso, 5% a 12% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 18% en peso, 5% a 20% en peso, 6% a 7% en peso, 6% a 10% en peso, 6% a 12% en peso, 6% a 15% en peso, 6% a 18% en peso, 6% a 20% en peso, 7% a 10% en peso, 7% a 12% en peso, 7% a 15% en peso, 7% a 18% en peso, 7% a 20% en peso, 8% a 10% en peso, 8% a 12% en peso, 8% a 15% en peso, 8% a 18% en peso, 8% a 20% en peso, 9% a 10% en peso, 9% a 12% en peso, 9% a 15% en peso, 9% a 18% en peso, 9% hasta 20% en peso, 10% a 12% en peso, 10% a 15% en peso, 10% a 18% en peso, o 10% a 20% en peso.

Un agente de estabilidad como se describe en el presente documento no es un disolvente ya que se usa en una cantidad que no da como resultado una disolución sustancial de un soluto. Como tal, el agente de estabilidad de la cantidad usada en una composición de solución sólida descrita en el presente documento da como resultado una disolución de no más del 85% de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento. En aspectos de esta realización, el agente de estabilidad de la cantidad usado en una composición de solución sólida descrita en el presente documento da como resultado, por ejemplo, no más del 80%, no más del 75%, no más del 70%, no más del 65%, no más del 60%, no más del 55%, no más del 50%, no más del 45%, no más del 40%, no más del 35%, no más del 30%, no más del 25%, no más del 20%, no más del 15%, no más del 10%, o no más del 5% de disolución de un compuesto terapéutico descrito aquí.

En una realización un polímero de glicol puede comprender un polímero de PEG farmacéuticamente aceptable. Los polímeros PEG, también conocidos como polímeros de óxido de polietileno (PEO) o polímeros de polioxitileno (POE), se preparan por polimerización de óxido de etileno y están disponibles comercialmente en una amplia gama de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Los polímeros PEG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros PEG de masa molecular más alta son sólidos. En un aspecto de esta realización, un polímero de PEG usado como agente de estabilidad es un polímero de PEG líquido. En aspectos de esta realización, un polímero PEG tiene un peso molecular de, por ejemplo, no más de 100 g/mol, no más de 200 g/mol, no más de 300 g/mol, no más de 400 g/mol, no más de 500 g/mol, no más de 600 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 900 g/mol, o no más de 1000 g/mol.

Un polímero PEG incluye, sin limitación, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, PEG 700, PEG 800, PEG 900, PEG 1000, PEG 1100, PEG 1200, PEG 1300, PEG 1400, PEG 1500, PEG 1600, PEG 1700, PEG 1800, PEG 1900, PEG 2000, PEG 2100, PEG 2200, PEG 2300, PEG 2400, PEG 2500, PEG 2600, PEG 2700, PEG 2800, PEG 2900, PEG 3000, PEG 3250, PEG 3350, PEG 3500, PEG 3750, PEG 4000, PEG 4250, PEG 4500, PEG 4750, PEG 5000, PEG 5500, PEG 6000, PEG 6500, PEG 7000, PEG 7500, PEG 8000, PEG 8500, PEG 9000, PEG 9500, PEG 10.000, PEG 11.000, PEG 12.000, PEG 13.000, PEG 14.000, PEG 15.000, PEG 16.000, PEG 17.000, PEG 18.000, PEG 19.000 o PEG 20.000.

En otra realización, un polímero de glicol puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable de polímero de polipropilenglicol (PPG). Los polímeros PPG, también conocidos como polímeros de óxido de polipropileno (PPO) o polímeros de polioxipropileno (POP), se preparan por polimerización de óxido de propileno y están disponibles comercialmente en una amplia gama de pesos moleculares de 100 g/mol a 10.000.000 g/mol. Los polímeros PPG con una masa molecular baja son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, mientras que los polímeros PPG de una masa molecular más alta son sólidos. En un aspecto de esta realización, un polímero PPG usado como agente de estabilidad es un polímero PPG líquido. En aspectos de esta realización, un polímero PPG tiene un peso molecular de, por ejemplo, no más de 100 g/mol, no más de 200 g/mol, no más de 300 g/mol, no más de 400 g/mol, no más de 500 g/mol, no más de 600 g/mol, no más de 700 g/mol, no más de 800 g/mol, no más de 900 g/mol, o no más de 1000 g/mol.

Un polímero de PPG incluye, sin limitación, PPG 100, PPG 200, PPG 300, PPG 400, PPG 500, PPG 600, PPG 700, PPG 800, PPG 900, PPG 1000, PPG 1100, PPG 1200, PPG 1300, PPG 1400, PPG 1500, PPG 1600, PPG 1700, PPG 1800, PPG 1900, PPG 2000, PPG 2100, PPG 2200, PPG 2300, PPG 2400, PPG 2500, PPG 2600, PPG 2700, PPG 2800, PPG 2900, PPG 3000, PPG 3250, PPG 3350, PPG 3500, PPG 3750, PPG 4000, PPG 4250, PPG 4500, PPG 4750, PPG 5000, PPG 5500, PPG 6000, PPG 6500, PPG 7000, PPG 7500, PPG 8000, PPG 8500, PPG 9000, PPG 9500, PPG 10.000, PPG 11.000, PPG 12.000, PPG 13.000, PPG 14.000, PPG 15.000, PPG 16.000, PPG 17.000, PPG 18.000, PPG 19.000, o PPG 20.000.

También se puede usar un alcohol monohidroxilado como agente de estabilidad. En aspectos de esta realización, el alcohol monohídrico puede ser, por ejemplo, un alcohol C₂₋₄, un alcohol C₁₋₄, un alcohol C₁₋₅, un alcohol C₁₋₇, un alcohol C₁₋₁₀, un alcohol C₁₋₁₅, o un alcohol C₁₋₂₀. Los ejemplos de un alcohol monohídrico incluyen, sin limitación, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol y 1-hexadecanol.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan, en parte, un agente neutralizante. Un agente neutralizante es un compuesto que interactúa con un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento que es una sal para neutralizar las cargas iónicas producidas cuando el compuesto terapéutico se disuelve, impidiendo así las interacciones iónicas entre el compuesto terapéutico/matrices lipídicas evitando las alineaciones necesarias para formar una matriz cristalina de una composición en fase sólida. Por lo tanto, un agente neutralizante evita la transición termodinámica de una composición a una fase sólida clásica o prolonga esta transición hasta tal punto que no ocurre. Los ejemplos de agentes neutralizantes incluyen ácidos grasos como se describe en el presente documento para fármacos de sal base y acetato de sodio o trietanolamina para fármacos de sal ácida.

La cantidad de agente neutralizante utilizada se basa en el grado de neutralización de carga deseado. Para la neutralización completa, se agrega a la formulación un equivalente molar de agente neutralizante con respecto al compuesto terapéutico. Para la neutralización parcial, se agrega menos de un equivalente molar. La neutralización parcial es ventajosa para producir una formulación de liberación sostenida. Tras la administración, una porción del compuesto terapéutico se pone inmediatamente a disposición del cuerpo (biodisponibilidad instantánea) mientras que la biodisponibilidad de otra porción se retrasa hasta que el agente neutralizante neutraliza el compuesto terapéutico. También se puede agregar un agente neutralizante en una cantidad excesiva, es decir, más de un equivalente molar en relación con el compuesto terapéutico. Además de neutralizar el fármaco salino, las cantidades excesivas de agente neutralizante también pueden permitir ajustes en el punto de fusión de la composición de solución sólida.

En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, al menos 900 mg, al menos 1000 mg, al menos 1,100 mg, al menos 1,200 mg, al menos 1,300 mg, al menos 1,400 mg o al menos 1500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 5 mg a 100 mg, 10 mg a 100 mg, 50 mg a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 150 mg a 350 mg, 250 mg a 500 mg, 350 mg a 600 mg, 500 mg a 750 mg, 600 mg a 900 mg, 750 mg a 1000 mg, 850 mg a 1,200 mg, o

1000 mg a 1500 mg. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 10 mg a 250 mg, 10 mg a 500 mg, 10 mg a 750 mg, 10 mg a 1000 mg, 10 mg a 1500 mg, 50 mg a 250 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 750 mg, 50 mg a 1000 mg, 50 mg a 1500 mg, 100 mg a 250 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 750 mg, 100 mg a 1000 mg, 100 mg a 1500 mg, 200 mg a 500 mg, 200 mg a 750 mg, 200 mg a 1000 mg, 200 mg a 1500 mg, 5 mg a 1500 mg, 5 mg a 1000 mg, o de 5 mg a 250 mg.

En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, menos del 90% en peso, menos del 80% en peso, menos del 70% en peso, menos del 65% en peso, menos del 60% en peso, menos del 55% en peso, menos del 50% en peso, menos del 45% en peso, menos del 40% en peso, menos del 35% en peso, menos del 30% en peso, menos del 25% en peso, menos del 20% en peso, menos del 15% en peso, menos del 10% en peso, menos del 5% en peso o menos del 1% en peso. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 1% a 90% en peso, 1% a 80% en peso, 1% a 75% en peso, 1% a 70% en peso, 1% a 65% en peso, 1% a 60% en peso, 1% a 55% en peso, 1% a 50% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 2% a 50% en peso, 2% a 40% en peso, 2% a 30% en peso, 2% a 20% en peso, 2% a 10% en peso, 4% a 50% en peso, 4% a 40% en peso, 4% a 30% en peso, 4% a 20% en peso, 4% a 10% en peso, 6% a 50% en peso, 6% hasta 40% en peso, 6% a 30% en peso, 6% a 20% en peso, 6% a 10% en peso, 8% a 50% en peso, 8% a 40% en peso, 8% a 30% en peso, 8% a 20% en peso, 8% a 15% en peso, o 8% a 12% en peso.

En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un agente neutralizante en una cantidad de, por ejemplo, 0,1% a 45% en peso, 0,1% a 40% en peso, 0,1% a 35% en peso, 0,1% a 30% en peso, 0,1% a 25% en peso, 0,1% a 20% en peso, 0,1% a 15% en peso, 0,1% a 10% en peso, 0,1% a 5% en peso, 1% a 45% en peso, 1% a 40% en peso, 1% a 35% en peso, 1% a 30% en peso, 1% a 25% en peso, 1% a 20% en peso, 1% a 15% en peso, 1% a 10% en peso, 1% a 5% en peso, 5% a 45% en peso, 5% a 40% en peso, 5% a 35% en peso, 5% a 30% en peso, 5% a 25% en peso, 5% a 20% en peso, 5% a 15% en peso, 5% a 10% en peso, 10% a 45% en peso, 10% a 40% en peso, 10% a 35% en peso, 10% a 30% en peso, 10% a 25% en peso, 10% a 20% en peso, 10% a 15% en peso, 15% a 45% en peso, 15% a 40% en peso, 15% a 35% en peso, 15% a 30% en peso, 15% a 25% en peso, 15% a 20% en peso, 20% a 45% en peso, 20% a 40% en peso, 20% a 35% en peso, 20% a 30% en peso, 20% a 25% en peso, 25% a 45% en peso, 25% a 40% en peso, 25% a 35% en peso, o 25% a 30% en peso.

Una composición farmacéutica según la invención puede incluir opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilita el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, el término "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "vehículo farmacológico" y significa cualquier vehículo que no tenga sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra y abarca términos tales como "vehículo farmacológicamente aceptable, estabilizador, diluyente, aditivo, auxiliar o excipiente". Tal portador generalmente es mezclado con un compuesto activo o permitido diluir o encerrar el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los ingredientes activos pueden ser solubles o pueden administrarse como una suspensión en el vehículo o diluyente deseado. Se puede usar cualquiera de una variedad de vehículos farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; vehículos sólidos tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares; solventes; medios de dispersión; recubrimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y retardantes de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un vehículo farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier vehículo farmacológicamente aceptable sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos no limitativos de usos específicos de dichos vehículos farmacéuticos en formas de dosificación farmacéutica y sistemas de administración de fármacos (Howard C. Ansel y otros, eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., Eds., McGraw-Hill Professional, 10ª edición, 2001); y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, cuarta edición, 2003).

Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes o aromatizantes, y similares. Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica descrita en este documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones de borato.

Se entiende que los ácidos o bases pueden usarse para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio, nitrato fenilmercurio, una composición de oxícloro estabilizado y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, calcio DTPA y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de la tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede proporcionarse como una sal y puede formarse con muchos ácidos, que incluyen pero no se limitan a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en agua u otros disolventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

La composición farmacéutica de la invención se formula para ser sólida a una temperatura ambiente de 30° C o menos, 29° C o menos, 28° C o menos, 27° C o menos, 26° C o menos, 25° C o menos, 24° C o menos, 23° C o menos, 22° C o menos, 21° C o menos, 20° C o menos, 19° C o menos, 18° C o menos, 17° C o menos, 16° C o menos, 15° C o menos, 14° C o menos, 13° C o menos, 12° C o menos, 11° C o menos, 10° C o menos, 9° C o menos, 8° C o menos, 7° C o menos, 6° C o menos, 5° C o menos, 4° C o menos, 3° C o menos, 2° C o menos, 1° C o menos, o 0° C o menos.

Por consiguiente, la composición de la invención tiene una temperatura de punto de fusión de 30°C o más, 31°C o más, 32°C o más, 33°C o más, 34°C o más, 35°C o más, 36°C o mayor, o 37°C o mayor, como en el intervalo de 30°C a 32°C, 31°C a 33°C, 32°C a 34°C, 33°C a 35°C, 34°C a 36°C, o 35°C a 37°C, o en el intervalo de 30°C a 34°C, 32°C a 36°C, o 34°C a 38°C.

También se divulga en la presente, pero no es parte de la invención, un método para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente en condiciones que permiten el compuesto terapéutico disolverse en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

Un método descrito en este documento comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes estabilizadores en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

Un método descrito en este documento comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten el compuesto terapéutico para disolver en uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

En una realización, un método divulgado en el presente documento comprende los pasos de a) poner en contacto un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento con uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente, uno o más agentes estabilizadores y uno o más agentes neutralizantes en condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en el uno o más lípidos; y b) poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente descritos aquí en condiciones que permiten la formación de una composición de solución sólida.

El método descrito en este documento se lleva a cabo bajo condiciones que permiten que el compuesto terapéutico se disuelva en otros componentes. Un método divulgado en el presente documento puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para disolver el compuesto terapéutico en uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente, y/o uno o más agentes estabilizadores, y/o uno o más agentes neutralizantes para crear una solución. Además, un método descrito aquí comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito aquí a una temperatura de, por ejemplo, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, o 75°C. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, al menos 40°C, al menos 45°C, al menos 50°C, al menos 55°C, al menos 60°C, al menos 65°C, al menos 70°C o al menos 75°C. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, como máximo 40°C, como máximo 45°C, como máximo 50°C, como máximo 55°C, como máximo 60°C, como máximo 65°C, como máximo 70°C o como máximo 75°C. Además, un método descrito en este documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito en este documento a una temperatura de, por ejemplo, 40°C a 45°C, 40°C a 50°C, 40°C a 55°C, 40°C a 60°C,

40°C a 65°C, 40°C a 70°C, 40°C a 75°C, 45°C a 50°C, 45°C a 55°C, 45°C a 60°C, 45°C a 65°C, 45°C a 70°C, 45°C a 75°C, 50°C a 55°C, 50°C a 60°C, 50°C a 65°C, 50°C a 70°C, 50°C a 75°C, 55°C a 60°C, 55°C a 65°C, 55°C a 70°C, 55°C a 75°C, 60°C a 65°C, 60°C a 70°C, 60°C a 75°C, 65°C a 70°C, 65°C a 75°C o 70°C a 75°C.

Un método descrito en este documento puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente en la solución que comprende el compuesto terapéutico. Además, un método descrito aquí comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito aquí a una temperatura de, por ejemplo, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, o 75°C para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, al menos 40°C, al menos 45°C, al menos 50°C, al menos 55°C, al menos 60°C, al menos 65°C, al menos 70°C o al menos 75°C para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente. Además, un método divulgado en el presente documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento a una temperatura de, por ejemplo, como máximo 40°C, como máximo 45°C, como máximo 50°C, como máximo 55°C, como máximo 60°C, como máximo 65°C, como máximo 70°C, o como máximo 75°C para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente. Además, un método descrito en este documento comprende calentar una mezcla que comprende un compuesto terapéutico descrito en este documento a una temperatura de, por ejemplo, 40°C a 45°C, 40°C a 50°C, 40°C a 55°C, 40°C a 60°C, 40°C a 65°C, 40°C a 70°C, 40°C a 75°C, 45°C a 50°C, 45°C a 55°C, 45°C a 60°C, 45°C a 65°C, 45°C a 70°C, 45°C a 75°C, 50°C a 55°C, 50°C a 60°C, 50°C a 65°C, 50°C a 70°C, 50°C a 75°C, 55°C a 60°C, 55°C a 65°C, 55°C a 70°C, 55°C a 75°C, 60°C a 65°C, 60°C a 70°C, 60°C a 75°C, 65°C a 70°C, 65°C a 75°C, o 70°C a 75°C en orden para incorporar uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan en parte, pero no se reivindican, poner en contacto un compuesto terapéutico descrito en este documento con uno o más lípidos. En aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno, dos, tres, cuatro o cinco lípidos diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno a cinco lípidos diferentes descritos aquí, dos a cinco lípidos diferentes descritos aquí, tres a cinco lípidos diferentes descritos aquí, uno a cuatro lípidos diferentes descritos aquí, dos a cuatro lípidos diferentes divulgado aquí, o dos o tres lípidos diferentes divulgados aquí.

En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen uno o más lípidos sólidos a temperatura ambiente y uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente. En aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen una, dos, tres, cuatro o cinco grasas duras diferentes descritas en este documento y uno, dos, tres, cuatro o cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en este documento. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí y dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí. En otros aspectos de esta realización, uno o más lípidos incluyen una a cinco grasas duras diferentes descritas en el presente documento, dos a cinco lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, tres a cinco lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, una a cuatro temperaturas ambiente diferentes lípidos sólidos descritos en este documento, dos a cuatro lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, o dos a tres lípidos sólidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento y uno a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, dos a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos en el presente documento, tres a cinco lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes descritos aquí, uno a cuatro lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados aquí, dos a cuatro lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados aquí, o dos a tres lípidos líquidos a temperatura ambiente diferentes revelados en este documento.

Un método descrito en este documento puede usar un lípido sólido a temperatura ambiente y un lípido líquido a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido: lípido líquido de, por ejemplo, al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 15:1, o al menos 20:1. Además, el método descrito aquí puede usar un lípido sólido a temperatura ambiente y un lípido líquido a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido: lípido líquido de, por ejemplo, 1:1 a 20:1, 5:1 a 20:1, 2:1 a 15:1, 5:1 a 15:1, 4:1 a 12:1, o 6:1 a 10:1.

Un método descrito en este documento puede usar una pluralidad de lípidos sólidos a temperatura ambiente y una pluralidad de lípidos líquidos a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido total: lípido líquido total de, por ejemplo, al menos 1:1, al menos 2:1, al menos 3:1, al menos 4:1, al menos 5:1, al menos 6:1, al menos 7:1, al menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1, al menos al menos 15:1, o al menos 20:1. Además, el método descrito en el presente documento puede usar una pluralidad de lípidos sólidos a temperatura ambiente y una pluralidad de lípidos líquidos a temperatura ambiente en una relación de lípido sólido total: lípido líquido total de, por ejemplo, 1:1 a 20:1, 5:1 a 20:1, 2:1 a 15:1, 5:1 a 15:1, 4:1 a 12:1, o 6:1 a 10:1.

El contacto de un compuesto terapéutico y uno o más lípidos puede comprender mezclar, por ejemplo,

mediante agitación, inversión, sonicación o agitación vorticial. La mezcla se puede llevar a cabo, por ejemplo, al menos 1 segundo, al menos 5 segundos, al menos 10 segundos, al menos 20 segundos, al menos 30 segundos, al menos 45 segundos, al menos 60 segundos o más, hasta que el El compuesto terapéutico se disuelve completamente en la mezcla de lípidos/polímeros de glicol.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva describen, en parte, poner en contacto la solución de compuesto/lípido con uno o más polímeros de glicol descritos aquí.

El método descrito en este documento se lleva a cabo bajo condiciones que permiten la solidificación de una composición de solución sólida. Además, el método puede llevarse a cabo a una temperatura suficiente para enfriar la composición a una temperatura en donde la solución se solidifica.

En ciertos métodos descritos en este documento, se puede usar una etapa de enfriamiento rápido para reducir la temperatura de una composición farmacéutica descrita en el presente documento después de su formación. Por ejemplo, se puede usar una etapa de enfriamiento rápido en procedimientos en los que se usan temperaturas superiores a la temperatura ambiente para permitir que un compuesto terapéutico se disuelva completamente en el disolvente farmacéuticamente aceptable y/o para permitir que la solución que comprende el compuesto terapéutico forme la composición farmacéutica. En aspectos de este método, un paso de enfriamiento rápido produce una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 30°C en 20 minutos, 25°C en 20 minutos, 20°C en 20 minutos, 15°C en 20 minutos, 30°C en 15 minutos, 25°C en 15 minutos, 20°C en 15 minutos, 15°C en 15 minutos, 30°C en 10 minutos, 25°C en 10 minutos, 20°C en 10 minutos, 15°C en 10 minutos, 30°C en 5 minutos, 25°C en 5 minutos, 20°C en 5 minutos, 15°C en 5 minutos. En otros aspectos de este método, una etapa de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 20°C a 30°C en 20 minutos, 20°C a 30°C en 15 minutos, 20°C a 30°C en 10 minutos, 20°C a 30°C en 5 minutos, 15°C a 25°C en 20 minutos, 15°C a 25°C en 15 minutos, 15°C a 25°C en 10 minutos, 15°C a 25°C en 5 minutos, 10°C a 20°C en 20 minutos, 10°C a 20°C en 15 minutos, 10°C a 20°C en 10 minutos, o 10°C a 20°C en 5 minutos.

En otros aspectos más de este método, un paso de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 2,0°C/minuto, 1,9°C/minuto, 1,8°C/minuto, 1,7°C/minuto, 1,6°C/minuto, 1,5°C/minuto, 1,4°C/minuto, 1,3°C/minuto, 1,2°C/minuto, 1,1°C/minuto, 1,0°C/minuto, 0,9°C/minuto, 0,8°C/minuto, 0,7°C/minuto, 0,6°C/minuto, 0,5°C/minuto, 0,4°C/minuto, 0,3°C/minuto, 0,2°C/minuto o 0,1°C/minuto. En otros aspectos de este método, una etapa de enfriamiento rápido da como resultado una disminución de la temperatura de, por ejemplo, 0,1°C a 0,4°C/minuto, 0,2°C a 0,6°C/minuto, 0,4°C a 0,8°C/minuto, 0,6°C a 1,0°C/minuto, 0,8°C a 1,2°C/minuto, 1,0°C a 1,4°C/minuto, 1,2°C a 1,6°C/minuto, 1,4°C a 1,8°C/minuto, 1,6°C a 2,0°C/minuto, 0,1°C a 0,5°C/minuto, 0,5°C a 1,0°C/minuto, 1,0°C a 1,5°C/minuto, 1,5°C a 2,0°C/minuto, 0,5°C a 1,5°C/minuto, o 1,0°C a 2,0°C/minuto.

Una formulación descrita en este documento como resultado la formación de una solución sólida de los lípidos y compuesto terapéutico. Dichas formulaciones no forman emulsiones liposomales y/o partículas micelulares y/o cualquier otro tipo de composiciones multifásicas. Además, tales formulaciones no requieren un solvente hidrofílico, tal como, por ejemplo, agua o una solución tamponada. Como tal, una composición farmacéutica descrita en el presente documento no necesita formularse con un disolvente hidrófilo. En una realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de un compuesto terapéutico, lípido líquido a temperatura ambiente, lípido sólido (grasa dura) a temperatura ambiente, agente estabilizante y agente neutralizante usado en el método descrito aquí se usan en las cantidades definidas por las reivindicaciones. Los factores utilizados para determinar la cantidad de cada componente utilizado incluyen, sin limitación, la cantidad final del compuesto terapéutico deseado en la composición farmacéutica, la concentración deseada de un compuesto terapéutico en la solución, la hidrofobicidad del compuesto terapéutico, la lipofobia del agente terapéutico compuesto, la cantidad final de una composición farmacéutica deseada, y las condiciones utilizadas para producir la composición farmacéutica en solución sólida.

En una realización, que no se reivindica, una composición farmacéutica comprende a) uno o más compuestos terapéuticos que tienen actividad contra el dolor que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos que son sólidos a 20°C que comprenden del 30% al 75% en peso de la composición farmacéutica en donde el uno o más lípidos tienen un punto de fusión de 40° C a 50° C, y en donde los lípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, c) uno o más lípidos que son líquidos a 20° C que comprenden del 1% al 20% en peso de la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30° C pero no comprende un solvente hidrofílico farmacéuticamente aceptable.

En una realización, que no se reivindica, una composición farmacéutica comprende a) uno o más compuestos terapéuticos que tienen una actividad contra el dolor que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición

farmacéutica; b) uno o más lípidos que son sólidos a 20°C que comprenden del 30% al 75% en peso de la composición farmacéutica en donde el uno o más lípidos tienen un punto de fusión de 40° C a 50° C, y en donde los lípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbono de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, teniendo cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄; c) uno o más lípidos que son líquidos a 20°C que comprenden del 1% al 20% en peso de la composición farmacéutica; en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, y uno o más agentes estabilizantes, pero no comprende un solvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, un lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, un lípido líquido a temperatura ambiente y un polímero de glicol líquido y/o un alcohol monohidroxilado, y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicéridos y un polímero de PEG líquido y/o un alcohol monohidroxilado C₁-C₅ y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y un polímero PEG líquido y/o un alcohol monohidroxilado C₁-C₅ y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol), pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

Una composición de solución sólida descrita en este documento, pero que no se reivindica, comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, el 40% a 90% en peso de lípido sólido a temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 5% de un agente estabilizante. Una versión de esta composición de solución sólida comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, 40% a 90% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 10% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 5% de un polímero líquido de glicol y/o un alcohol monohidroxilado, y/o isosórbido dimetiléter, y/o dietilenglicol monoetiléter (2-(2-etoxietoxi)etanol). En una realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 40% a 70% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 1% a 3% de un polímero de glicol líquido y/o un alcohol monohidrico, y/o isosórbido dimetilo éter, y/o dietilenglicol monoetilo éter (2-(2-etoxietoxi)etanol).

En una realización, una composición farmacéutica comprende uno o más compuestos terapéuticos, uno o más lípidos sólidos o grasas duras a temperatura ambiente, uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y uno o más agentes neutralizantes, pero no comprende un fármaco solvente hidrofílico aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, un lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, un lípido líquido a temperatura ambiente y un ácido graso, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición de solución farmacéutica sólida comprende un agente terapéutico compuesto, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicérido, y un ácido graso C₁₆-C₁₈, pero no comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable hidrófilo. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y ácido esteárico, pero no comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable hidrófilo. Solo las composiciones definidas por el alcance de las reivindicaciones son parte de la invención.

Una composición de solución sólida descrita en este documento puede comprender del 1% al 55% en peso de compuesto terapéutico, el 30% a 70% en peso de lípidos de sólido temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido temperatura ambiente, y 1% a 55% de agente neutralizante. En otros aspectos de esta realización, una composición de solución sólida comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 70% en peso de lípido sólido a temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípidos líquidos a temperatura ambiente y 1% a 55% de ácido graso. En una realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 60% en peso de lípidos sólidos o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de temperatura ambiente lípidos líquidos y 5% a 50% de un ácido graso.

En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende uno o más compuestos terapéuticos, uno o más lípidos sólidos o grasas duras a temperatura ambiente, uno o más lípidos líquidos a temperatura ambiente y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica en solución sólida comprende un compuesto terapéutico, una mezcla de triglicéridos, una mezcla de monoglicéridos y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica comprende un compuesto terapéutico, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una

mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido y trietanolamina, pero no comprende un disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

Una composición de solución sólida descrita en este documento comprende 1% a 55% en peso de compuesto terapéutico, el 30% a 70% en peso de lípidos de sólido temperatura ambiente o grasa dura, 1% a 10% en peso de lípido líquido temperatura ambiente, y 1% a 55% de trietanolamina. En una realización, una composición de solución sólida comprende 5% a 50% en peso de compuesto terapéutico, 30% a 60% en peso de lípido sólido o grasa dura a temperatura ambiente, 1% a 7% en peso de lípido líquido a temperatura ambiente, y 5% a 50% de una trietanolamina.

En una realización, una composición farmacéutica puede comprender a) uno o más compuestos terapéuticos que tienen actividad contra el dolor que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica; b) uno o más lípidos que son sólidos a 20°C que comprenden del 30% al 75% en peso de la composición farmacéutica en donde el uno o más lípidos tienen un punto de fusión de 40° C a 50° C, y en donde los lípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados, teniendo cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄; c) uno o más lípidos que son líquidos a 20° C que comprenden del 1% al 20% en peso de la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica de solución sólida tiene un punto de fusión de 30°C o más, pero no comprende un solvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento también se describen, pero no se reivindican, composiciones farmacéuticas de la invención para tratar a un individuo con una condición de dolor intenso. El tratamiento con las composiciones farmacéuticas de la invención comprende el paso de administrar a un individuo con necesidad de ello una composición farmacéutica divulgada en la presente, en donde la administración reduce un síntoma asociado con el dolor intenso crónica, tratando así al individuo.

Aspectos de la presente memoria descriptiva divulgan composiciones farmacéuticas de la invención para tratar a un individuo que padece una condición de dolor intenso. Como se usa en la presente, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de una condición de dolor intenso; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma clínico de una condición de dolor intenso. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir un síntoma de una afección caracterizada por una condición de dolor severo, por ejemplo, por lo menos un 20%, por lo menos un 25%, por lo menos un 30%, por lo menos un 35%, por lo menos un 40%, por lo menos un 45%, por lo menos un 50%, por lo menos un 55%, por lo menos un 60%, por lo menos un 65%, por lo menos un 70%, por lo menos un 75%, por lo menos un 80%, por lo menos un 85%, por lo menos un 90% por lo menos un 95%, o por lo menos un 100%. Los síntomas reales asociados con una condición de dolor intenso son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona con experiencia en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, sin limitación, la localización de la condición de dolor intenso, la causa de la condición del dolor intenso, la gravedad de la condición de dolor intenso y/o el tejido u órgano afectado por la condición de dolor intenso. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas apropiados o indicadores asociados con un tipo específico de condición de dolor intenso y sabrán como determinar si un individuo es un candidato para tratamiento como se divulga en la presente.

El dolor puede medirse usando uno o más umbrales de dolor. Los umbrales de dolor se miden aumentando gradualmente la intensidad de un estímulo como una corriente eléctrica o calor aplicado al cuerpo. El umbral de percepción del dolor es el punto en el que el estímulo comienza a doler y el umbral de tolerancia al dolor se alcanza cuando el individuo actúa para detener el dolor.

El dolor puede medirse usando uno o más cuestionarios de escala de dolor. Aunque un cuestionario autoinformado por un individuo que padece de una condición de dolor intenso tiende a ser la medida más fiable del dolor, también pueden usarse informes de los profesionales de la salud. Se han desarrollado una serie de escalas de medición del dolor que incluyen, sin limitación, la puntuación de dolor de triaje de Alder Hey, la escala de dolor conductual (BPS), el inventario breve de dolor (BPI), la lista de verificación de indicadores de dolor no verbal (CNPI), la herramienta de observación del dolor de cuidados críticos (CPOT), escala COMFORT, el cuestionario de dolor de Dallas, escala de descriptor diferencial (DDS), escala de dolor específico de enfermedad (DSPI), índice de dolor dolorimétrico (DPI), escala de dolor en rostros - revisada (FPS-R), escala de consolabilidad de llanto de actividad de cara piernas, índice algofuncional de Lequesne, índice original, cuestionario de dolor de McGill (MPQ), inventario de dolor multidimensional (MPI), escala de discapacidad y dolor de cuello -NPAD, cuadro numérico de 11 puntos (BS-11), escala de calificación numérica (NRS-11), cuestionario de dolor pediátrico (PPQ), cuestionario de dolor de espalda de Roland-Morris, escala análoga visual (VAS) y escala de calificación del dolor de Wong-Baker FACES. A modo de ejemplo, una escala NRS-11 es una escala de 11 puntos para el autoinforme del paciente que clasifica el dolor que se experimenta en una escala de 0 a 10, donde 0 es sin dolor en absoluto, 1-3 siendo un dolor leve que interfiere poco con las actividades de la vida diaria, 4-6 siendo dolor moderado que interfiere significativamente con las actividades de la vida diaria, y 7-10 siendo dolor intenso que interfiere por completo con las actividades de la vida diaria. La calidad puede establecerse haciendo que la persona complete el cuestionario de dolor de McGill indicando qué palabras describen mejor su dolor.

Los síntomas de condición de dolor intenso incluyen, sin limitación, frialdad, entumecimiento, picazón, parestesias, sensación de descarga eléctrica, sensación de ardor, sensación de quemadura de hielo, disestesia, alodinia, hiperalgesia, hiperpatía, sensación de dolor somático y sensación de dolor visceral. Los síntomas reales asociados con una condición de dolor intenso son bien conocidos y pueden ser determinados por un experto en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, sin limitación, la localización del dolor intenso, la causa del dolor intenso, la gravedad del dolor intenso, el tejido u órgano afectado y el trastorno asociado.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente se usa para tratar el dolor intenso. El dolor es cualquier experiencia sensorial y/o emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño. El dolor puede presentarse en grados variables de gravedad y habitualmente es consecuencia de una lesión, una enfermedad o un trastorno emocional, aunque la causa subyacente puede ser evidente o no para un proveedor de atención médica. Un dolor intenso es aquel en el que la gravedad de la respuesta al dolor interfiere significativamente o impide que un individuo realice una o más actividades de la vida diaria. Una actividad de la vida diaria (ADL) es una actividad que un individuo realiza normalmente, como alimentarse, bañarse, vestirse, arreglarse, trabajar, hacer las tareas del hogar y el tiempo libre. Las ADL pueden clasificarse en función de si la actividad es básica, instrumental u ocupacional. Las ADL básicas (BADL) comprenden tareas de cuidado personal incluyendo, por ejemplo, higiene y cuidado personal, vestirse y desvestirse, alimentarse por sí mismo, traslados funcionales (entrar y salir de la cama o silla de ruedas, subir o bajar del inodoro, etc.), control de la vejiga y los intestinos, y deambulación (caminar con o sin el uso de un dispositivo de ayuda (andador, bastón o muletas) o usando una silla de ruedas). Las ADL instrumentales (IADL) no son necesarias para el funcionamiento fundamental, pero permiten que un individuo viva de forma independiente en una comunidad. Las IADL incluyen, por ejemplo, realizar tareas domésticas, tomar medicamentos según lo prescrito, administrar el dinero, comprar alimentos o ropa, usar dispositivos de comunicación, usar tecnología, usar el transporte dentro de la comunidad. Las ADL ocupacionales (OADL) son generalmente de naturaleza opcional y pueden delegarse a otros. Las OADL incluyen, por ejemplo, el cuidado de otros (incluyendo la selección y supervisión de los cuidadores), el cuidado de las mascotas, la crianza de los niños, uso de dispositivos de comunicación, movilidad comunitaria, gestión financiera, la gestión y el mantenimiento de la salud, la preparación y limpieza de las comidas, y los procedimientos de seguridad y las respuestas de emergencia.

Como se usa en la presente, el término "dolor intenso" comprende cualquier dolor agudo, subagudo, crónico nociceptivo, patológico o dolor psicológico. En aspectos de esta realización, un dolor intenso no es un dolor inflamatorio o un dolor cuyo origen primario se deba a una respuesta inflamatoria.

Una condición de dolor intenso puede clasificarse de acuerdo con la duración y el patrón de aparición, como, por ejemplo, dolor agudo, dolor subagudo y dolor crónico. El dolor agudo es un estado de dolor orgánico que es típicamente transitorio y de inicio repentino, que dura solo hasta que se elimina el estímulo nocivo y/o el daño o patología subyacente ha sanado. El dolor crónico es un estado de dolor orgánico que es persistente y se extiende más allá del período esperado de curación y puede estar presente de manera continua o intermedia. El dolor subagudo es un estado de dolor orgánico que se refiere a un dolor que se encuentra en algún lugar entre el dolor agudo y el dolor crónico. Aunque algo arbitraria, la distinción entre dolor agudo, subagudo y crónico puede definirse en base al intervalo de tiempo desde el inicio. Así, un dolor agudo es aquel que dura menos de un mes, un dolor subagudo es uno que dura de uno a seis meses, y un dolor crónico es uno que dura seis meses o más.

Una condición de dolor intenso también puede clasificarse como 1) un dolor nociceptivo; 2) un dolor patológico; y 3) un dolor inflamatorio.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor nociceptivo. El dolor nociceptivo es una condición de dolor intenso en la que un estado de dolor orgánico es provocado por un trauma nocivo o una lesión de las fibras nerviosas periféricas que responden solo a estímulos que se acercan o exceden la intensidad dañina (nociceptores) y se describe comúnmente como un dolor doloroso. Este tipo de dolor se asocia con daño a tejidos no neurales como piel, músculos, órganos viscerales, articulaciones, tendones o huesos, y está representado por un sistema nervioso somatosensorial que funciona normalmente. El dolor nociceptivo puede clasificarse de acuerdo con el modo de estimulación nociva, como, por ejemplo, dolor térmico, dolor mecánico y dolor químico, o de acuerdo con la localización del dolor, como, por ejemplo, dolor somático o dolor visceral.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor somático. El dolor somático es un dolor nociceptivo que se origina en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos e incluso los propios nervios. Se detecta con nociceptores somáticos. La escasez de receptores del dolor en estas zonas produce un dolor sordo, mal localizado y de mayor duración que el cutáneo. Los ejemplos no limitativos de dolor somático incluyen 1) tensión muscular excesiva que puede estar provocada, por ejemplo, por un esguince o una distensión; 2) trastornos por movimientos repetitivos que pueden resultar del uso excesivo de las manos, muñecas, codos, hombros, cuello, espalda, caderas, rodillas, pies, piernas o tobillos; 3) los trastornos musculares que causan dolor somático incluyen, por ejemplo, una polimiositis, una dermatomiositis, un lupus, una fibromialgia, una polimialgia reumática y una rabdomiólisis; 4) mialgia que incluye, por ejemplo, dolor muscular provocado por uso excesivo, estiramiento excesivo, infección viral, miopatía metabólica, deficiencia nutricional o síndrome de fatiga crónica; 5) infecciones que incluyen,

por ejemplo, un absceso, triquinosis, gripe, enfermedad de Lyme, malaria, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, gripe aviar, resfriado común, neumonía adquirida en la comunidad, meningitis, viruela símica, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de choque tóxico, triquinosis, fiebre tifoidea e infección del tracto respiratorio superior; y 6) fármacos incluyendo, por ejemplo, cocaína, una estatina para reducir el colesterol (como atorvastatina, simvastatina y lovastatina) y un inhibidor de ACE para disminuir la presión sanguínea (como enalapril y captopril). El dolor somático puede clasificarse como un dolor somático superficial o un dolor somático profundo. El dolor somático superficial se inicia con la activación de nociceptores en la piel u otro tejido superficial, y es agudo, bien definido y claramente localizado. Ejemplos de lesiones que producen dolor somático superficial incluyen heridas leves y quemaduras menores (primer grado). El dolor somático profundo se inicia con la estimulación de los nociceptores en los ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, doloroso y pobremente localizado. Los ejemplos incluyen esguinces y huesos rotos.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor visceral. El dolor visceral es un dolor nociceptivo que se inicia por la estimulación de los nociceptores en los órganos del cuerpo y las cavidades internas típicamente provocado por estiramiento o isquemia. El dolor visceral es un dolor difuso, pobremente localizado y puede describirse como dolor dolorido, dolor que provoca náuseas, dolor sordo, dolor opresivo y/o dolor profundo, y puede ir acompañado de náuseas y vómitos. El dolor visceral es extremadamente difícil de localizar y varias lesiones del tejido visceral pueden presentar dolor "referido", donde la sensación se localiza en un área que no guarda ninguna relación con el lugar de la lesión. La escasez aún mayor de nociceptores en estas zonas produce un dolor que suele ser más doloroso y de mayor duración que el dolor somático. Los ejemplos no limitativos de dolor somático incluyen 1) dolor visceral funcional que incluye, por ejemplo, un síndrome del intestino irritable y un dolor abdominal funcional crónico (CFAP), un estreñimiento funcional y una dispepsia funcional, un dolor de pecho no cardíaco (NCCP) y un dolor abdominal crónico; 2) inflamación gastrointestinal crónica que incluye, por ejemplo, una gastritis, una enfermedad inflamatoria del intestino como, por ejemplo, una enfermedad de Crohn, una colitis ulcerosa, una colitis microscópica, una diverticulitis y una gastroenteritis; una cistitis intersticial; una isquemia intestinal; una colecistitis; un apendicitis; un reflujo gastroesofágico; una úlcera, una nefrolitiasis, una infección del tracto urinario, una pancreatitis y una hernia; 3) dolor autoinmune que incluye, por ejemplo, sarcoidosis y vasculitis; 4) dolor visceral orgánico que incluye, por ejemplo, dolor resultante de un traumatismo, lesión inflamatoria o degenerativa del intestino o producida por un tumor que incide en la innervación sensorial; y 5) dolor visceral inducido por el tratamiento que incluye, por ejemplo, un dolor asociado a la terapia de quimioterapia o un dolor asociado a la radioterapia.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor patológico. Un dolor patológico es una condición de dolor intenso donde un estado de dolor orgánico está provocado por una enfermedad o daño a cualquier parte del sistema nervioso o provocado por un funcionamiento anormal del sistema nervioso. Este tipo de dolor se asocia con daño al tejido neural y un sistema nervioso somatosensorial que funciona anormalmente, en lugar de la estimulación de los receptores del dolor. Los ejemplos no limitativos de un dolor patológico incluyen dolor neuropático y dolor disfuncional.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor neuropático. El dolor neuropático es un dolor patológico en el que un estado de dolor orgánico es provocado por un daño o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, lo que da como resultado una descarga sensorial anormal del sistema nervioso periférico, el sistema nervioso central o ambos. El dolor neuropático puede implicar dolor espontáneo o evocado y puede tener componentes continuos y/o episódicos (paroxísticos). El dolor neuropático puede estar asociado con disestesia (respuestas anormales al dolor), como, por ejemplo, alodinia (una respuesta dolorosa a un estímulo que normalmente no es doloroso), hiperalgesia (una respuesta acentuada a un estímulo doloroso que generalmente solo provoca una leve molestia) e hiperpatía (donde una pequeña molestia se convierte en un dolor intenso y prolongado). Las sensaciones de dolor pueden describirse como frialdad, entumecimiento, picazón, parestesias (hormigueo o "clavos y agujas"), una descarga eléctrica y un dolor de quemazón o quemadura por hielo. Los ejemplos no limitativos de un dolor neuropático incluyen dolor neuropático central, dolor neuropático periférico y dolor por desaferentación.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor neuropático central. El daño o enfermedad que afecta a los nervios del sistema nervioso central se conoce como dolor neuropático central. Típicamente, el daño o la enfermedad se presentan como lesiones cerebrales, predominantemente talámicas, pero pueden implicar regiones supratálámicas e infratálámicas. Generalmente, la aparición del dolor neuropático central suele retrasarse después de la aparición del episodio inicial que da como resultado daño al sistema nervioso central; el inicio del dolor puede producirse durante la fase de recuperación de los déficits neurológicos. El dolor neuropático central puede estar presente en afecciones posteriores a un ataque cerebral incluyendo, por ejemplo, infarto talámico, infarto del tronco encefálico o hemorragia subaracnoidea, trombosis venosa cerebral, tumores cerebrales que comprimen el tálamo o el tallo cerebral, abscesos cerebrales que comprimen el tálamo o el tronco encefálico, lesión cerebral traumática, dolor posquirúrgico después de una cirugía del cerebro o de la columna, complicaciones después de una cirugía cerebral incluyendo la talamotomía para trastornos del movimiento, esclerosis múltiple, y enfermedad de Parkinson, lesión de la médula espinal, complicaciones después de una cirugía de columna incluyendo cordotomía anterolateral y mielotomía comisural, lesiones isquémicas que incluyen síndrome de la arteria espinal anterior y síndrome de Wallenberg, siringomielia, mielopatía por radiación, mielopatía por VIH.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor neuropático periférico. El daño o enfermedad que afecta a los nervios sensoriales, motores y/o autónomos del sistema nervioso periférico se conoce como dolor neuropático periférico. El dolor neuropático periférico se produce cuando los nervios periféricos no pueden transportar información hacia y desde el cerebro y la médula espinal, lo que provoca dolor, pérdida de la sensibilidad o incapacidad para controlar los músculos. En algunos casos, la insuficiencia de los nervios que controlan los vasos sanguíneos, los intestinos y otros órganos provoca una presión arterial anormal, problemas de digestión y la pérdida de otros procesos corporales básicos. Los síntomas también dependen de si la afección afecta a todo el cuerpo o solo a un nervio. Los factores de riesgo de neuropatía incluyen diabetes, consumo excesivo de alcohol, exposición a ciertos productos químicos y drogas, presión prolongada sobre un nervio. Algunas personas tienen una predisposición hereditaria a la neuropatía periférica. Los cuatro patrones cardinales del dolor neuropático periférico son mononeuropatía, multiplex mononeuropático, polineuropatía y neuropatía autónoma.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una mononeuropatía. Una mononeuropatía es una neuropatía periférica que implica una pérdida funcional o un cambio patológico que afecta a un solo nervio o grupo de nervios. La mononeuropatía está provocada con mayor frecuencia por daño en un área local resultante de una lesión o trauma, aunque ocasionalmente los trastornos sistémicos pueden provocar daño nervioso aislado. Las causas habituales son traumatismo directo, presión prolongada sobre el nervio y compresión del nervio por inflamación o lesión de estructuras corporales cercanas. El daño incluye la destrucción de la vaina (recubrimiento) de mielina del nervio o de parte de la célula nerviosa (el axón). Este daño ralentiza o impide la conducción de impulsos a través del nervio. La mononeuropatía puede afectar cualquier parte del cuerpo. El dolor mononeuropático está asociados, por ejemplo, con una disfunción del nervio ciático, una disfunción común del nervio peroneo, una disfunción del nervio radial, una disfunción del nervio cubital, una mononeuropatía craneal VI, una mononeuropatía craneal VII, una mononeuropatía craneal III (tipo compresión), una mononeuropatía craneal III (tipo diabético), una disfunción del nervio axilar, un síndrome del túnel carpiano, una disfunción del nervio femoral, una disfunción del nervio tibial, parálisis de Bell, síndrome de la salida torácica, síndrome del túnel carpiano u otra neuropatía por atrapamiento focal y parálisis del sexto nervio (abducente).

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un multiplex mononeuropático. Un múltiplex mononeuropático es una neuropatía periférica que implica pérdida funcional o cambio patológico que afecta secuencial o simultáneamente a varios nervios no contiguos de una manera asimétrica. Un dolor neuropático basado en la mononeuropatía múltiplex puede desarrollarse durante días o años y típicamente se presenta con pérdida aguda o subaguda de la función sensorial y motora de nervios individuales. El patrón de afectación es asimétrico; sin embargo, a medida que la enfermedad progresa, los déficits se vuelven más confluentes y simétricos, lo que dificulta la diferenciación de la polineuropatía. El multiplex mononeuropático también puede provocar dolor caracterizado como un dolor profundo y doloroso que empeora por la noche y que se presenta con frecuencia en la zona lumbar, la cadera o la pierna. El multiplex mononeuropático también puede provocar dolor caracterizado como dolor agudo, unilateral y grave en las extremidades seguido de debilidad de los músculos anteriores y pérdida del reflejo de la rodilla. El dolor multiplex mononeuropático está asociado, por ejemplo, con diabetes mellitus, infecciones como, por ejemplo, lepra, enfermedad de Lyme, VIH y toxicidad.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una polineuropatía. Una polineuropatía es una neuropatía periférica que implica una pérdida funcional o un cambio patológico que afecta a múltiples nervios en todo el cuerpo de manera simétrica. Una polineuropatía puede ser aguda y aparecer sin previo aviso, o crónica y desarrollarse gradualmente durante un período de tiempo más largo. Muchas polineuropatías tienen afectación tanto motora como sensorial, y algunas también involucran disfunción del sistema nervioso autónomo. Estos trastornos suelen ser simétricos y, por lo general, se deben a diversas enfermedades y procesos patológicos sistemáticos que afectan al sistema nervioso periférico en su totalidad. Una polineuropatía afecta frecuentemente a los pies y las manos, provocando debilidad, pérdida de sensibilidad, sensaciones de alfileres y agujas o dolor por quemazón. Las polineuropatías pueden clasificarse de diferentes formas como por causa, por la velocidad de progresión, o por las partes del cuerpo implicadas. Las clases de polineuropatía también se distinguen por qué parte de la célula nerviosa se ve afectada principalmente: el axón, la vaina de mielina o el cuerpo celular.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una axonopatía distal. La axonopatía distal, o "neuropatía en extinción", es el resultado de algún trastorno metabólico o tóxico de una neurona. Pueden estar provocadas por enfermedades metabólicas como la diabetes, insuficiencia renal, síndromes deficientes como la desnutrición y el alcoholismo, o los efectos de toxinas o fármacos como la quimioterapia. La causa más común de axonopatía distal es la diabetes y la axonopatía distal más común es la neuropatía diabética. Pueden dividirse de acuerdo con el tipo de axón afectado: fibra grande, fibra pequeña o ambas. Las porciones más distales de los axones son habitualmente las primeras en degenerarse y la atrofia axonal avanza lentamente hacia el cuerpo de la célula nerviosa. Si se elimina la causa, la regeneración es posible, aunque el pronóstico depende de la duración y la gravedad del estímulo. Las personas con axonopatías distales presentan habitualmente alteraciones sensitivomotoras que tienen una distribución simétrica de "calcetín y guante". Los reflejos tendinosos profundos y las funciones del sistema nervioso autónomo también se pierden o disminuyen en las áreas afectadas.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una mielinopatía. La mielinopatía, o

"polineuropatía desmielinizante", se debe a la pérdida de mielina (o de las células de Schwann que la producen y contienen). Esta desmielinización deja el axón intacto, pero ralentiza o bloquea completamente la conducción de los potenciales de acción a través del axón de la célula nerviosa. La causa más común es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, la forma más común del síndrome de Guillain-Barré), aunque otras causas incluyen polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), trastornos metabólicos genéticos (por ejemplo, leucodistrofia) y toxinas.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una neuronopatía. La neuronopatía es el resultado de la destrucción de las neuronas del sistema nervioso periférico. Pueden estar provocadas por enfermedades de las neuronas motoras, neuronopatías sensoriales (por ejemplo, herpes zoster), toxinas o disfunción autónoma. Las neurotoxinas pueden provocar neuronopatías, como el agente de quimioterapia vincristina. Una persona con neuronopatía puede presentarse de diferentes maneras, dependiendo de la causa, la forma en que afecta a las células nerviosas y el tipo de célula nerviosa que se ve más afectada.

Hay numerosas afecciones que pueden provocar polineuropatía. El dolor neuropático periférico incluye, sin limitación, neuropatías asociadas con enfermedades sistémicas como neuropatía diabética, neuropatías asociadas con afecciones metabólicas como la neuropatía alcohólica y el síndrome de pies ardientes, neuropatías asociadas con infecciones virales como herpes zoster y VIH, neuropatías asociadas con deficiencias nutricionales, neuropatías asociadas con toxinas, neuropatías asociadas con la compresión tumoral, neuropatías asociadas con manifestaciones remotas de enfermedades malignas, neuropatías asociadas con fármacos como la quimioterapia, neuropatías asociadas con la radiación, neuropatías asociadas con trastornos inmunomediados y neuropatías asociadas con traumas físicos en un tronco nervioso. El dolor polineuropático, incluye, sin limitación, síndrome pospoliomielítico, síndrome posmastectomía, neuropatía diabética, neuropatía por alcohol, amiloide, toxinas, SIDA, hipotiroidismo, uremia, deficiencias vitamínicas, dolor inducido por quimioterapia, tratamiento con 2',3'-didexocitidina (ddC), síndrome de Guillain-Barré o enfermedad de Fabry.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una neuropatía autónoma. Una neuropatía autónoma es una neuropatía periférica que implica una pérdida funcional o un cambio patológico que afecta al sistema nervioso no voluntario y no sensorial (es decir, el sistema nervioso autónomo). La neuropatía autónoma es una forma de polineuropatía que afecta principalmente a los órganos internos como la vejiga, los músculos, el sistema cardiovascular, el tracto digestivo y los órganos genitales.

El dolor neuropático periférico puede estar presente en enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos, trastornos nutricionales, trastornos inducidos por fármacos, lesiones traumáticas, síndromes traumáticos y de atrapamiento, cirugía del dolor posquirúrgico, complicaciones posteriores a la cirugía, neuropatía sensorial del VIH, polirradiculoneuropatía desmielinizante, neuralgia posherpética, avulsiones de las raíces nerviosas, neuralgias craneales como neuralgia del trigémino, dolor por cáncer neuropático, compresión de nervios periféricos, plexos nerviosos y raíces nerviosas, neuropatía periférica paraneoplásica, ganglionopatía, complicación de terapias contra el cáncer como quimioterapia, radiación y cirugía, y síndrome de dolor regional complejo como el tipo 1 y tipo 2.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una neuralgia. Una neuralgia es un dolor neuropático periférico que se irradia a lo largo del curso de uno o más nervios específicos habitualmente sin ningún cambio patológico demostrable en la estructura nerviosa. Los nervios afectados son responsables de sentir el tacto, la temperatura y la presión. Los estímulos simples como comer, hablar, lavarse la cara o cualquier toque o sensación leve pueden desencadenar un ataque (incluso la sensación de una suave brisa). Los ataques pueden ocurrir en grupos o como un ataque aislado. Por lo general, una neuralgia provoca episodios breves de dolor insoportable, habitualmente durante menos de dos minutos. Sin embargo, en las formas atípicas de neuralgia, el dolor también puede presentarse como un simple dolor o un dolor intenso y durar períodos prolongados. Los síntomas incluyen dolor agudo, punzante o constante, dolor ardiente localizado en cualquier parte, habitualmente sobre o cerca de la superficie del cuerpo, en el mismo lugar para cada episodio; dolor a lo largo del recorrido de un nervio específico; función alterada de la parte del cuerpo afectada debido al dolor o debilidad muscular debida al daño concomitante del nervio motor; sensibilidad aumentada de la piel o entumecimiento del área de piel afectada; y cualquier toque o presión se interpreta como dolor. El movimiento también puede ser doloroso. Una neuralgia, incluye, sin limitación, una neuralgia del trigémino, una neuralgia glosofaríngea, una neuralgia postherpética (provocada por, por ejemplo, herpesvirus, sífilis y enfermedad de Lyme), un síndrome del túnel carpiano, una meralgia parestésica, una ciática y un dolor facial atípico.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un síndrome de dolor regional complejo (CRPS). Un CRPS es una neuropatía resultante de un dolor mantenido simpáticamente. Aunque se desconocen, los mecanismos probablemente implican conexiones nerviosas simpático-somáticas anormales (ephaps), cambios inflamatorios locales y cambios en la médula espinal. El CRPS se presenta en dos formas. CRPS 1 (síndrome de distrofia simpática refleja) es un trastorno nervioso crónico que se produce con mayor frecuencia en los brazos o piernas después de una lesión menor o mayor. El CRPS 1 se asocia con dolor intenso; cambios en las uñas, los huesos y la piel; y una sensibilidad aumentada al tacto en la extremidad afectada. El CRPS 2 (causalgia) está provocado por una lesión identificada en el nervio y da como resultado un síndrome de dolor por quemazón sostenido, alodinia e hiperpatía después de una lesión traumática del nervio, a menudo combinado con disfunción vasomotora y

sudomotora y cambios tróficos posteriores.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor referido. El dolor referido surge del dolor localizado en un área separada del sitio de estimulación del dolor. A menudo, el dolor referido surge cuando un nervio se comprime o se daña en o cerca de su origen. En esta circunstancia, la sensación de dolor generalmente se sentirá en el territorio al que sirve el nervio, aunque el daño se origine en otro lugar. Un ejemplo común ocurre en la hernia de disco intervertebral, en la que una raíz nerviosa que surge de la médula espinal es comprimida por el material del disco adyacente. Aunque el dolor puede surgir del propio disco dañado, también se sentirá en la región servida por el nervio comprimido (por ejemplo, el muslo, la rodilla o el pie). Aliviar la presión sobre la raíz nerviosa puede aliviar el dolor referido, siempre que no se haya producido un daño nervioso permanente. La isquemia miocárdica (la pérdida de flujo sanguíneo a una parte del tejido del músculo cardíaco) es posiblemente el ejemplo más conocido de dolor referido; la sensación puede producirse en la parte superior del pecho como una sensación de restricción, o como un dolor en el hombro, brazo o incluso en la mano izquierdos.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de desaferenciación. El daño o la enfermedad que afecta la actividad neural aferente central o periférica se denomina dolor por desaferenciación. El dolor por desaferenciación se debe a la pérdida parcial o completa de la entrada sensorial de una parte del cuerpo y puede estar provocado por la interrupción de las fibras sensoriales periféricas o de los nervios del sistema nervioso central. Se desconoce el mecanismo subyacente a este tipo de dolor, pero puede implicar la sensibilización de las neuronas centrales, con umbrales de activación más bajos y expansión de los campos receptivos. Un síndrome de dolor por desaferenciación incluye, sin limitación, un dolor fantasma, una lesión cerebral, una lesión de la médula espinal, una radiculopatía lumbar, un dolor posterior a un ataque cerebral, paraplejía, avulsión del plexo braquial u otros tipos de lesiones de los nervios periféricos, una patología del sistema nervioso central.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor disfuncional. El dolor disfuncional es un dolor patológico en el que un estado de dolor orgánico está provocado por una función anormal del sistema nervioso somatosensorial, pero que no se inicia por una lesión identificable de cualquier parte del sistema nervioso. Similar al dolor neuropático, el dolor disfuncional se describe comúnmente como un dolor ardiente, un escalofrío, una descarga eléctrica, sensación de "clavos y agujas", entumecimiento y picazón.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza. Una condición de dolor intenso puede ser un dolor de cabeza (médicamente conocido como cefalea) es una condición de dolor leve a intenso en la cabeza; a veces, el dolor de cuello o de la parte superior de la espalda también puede interpretarse como dolor de cabeza. Puede indicar una enfermedad local o sistémica subyacente o ser un trastorno por sí mismo. Un dolor de cabeza incluye, sin limitación, dolor de cabeza muscular/miogénico, dolor de cabeza vascular, dolor de cabeza por tracción, dolor de cabeza inflamatorio, dolor de cabeza por sinusitis crónica, dolor de cabeza hormonal, dolor de cabeza de rebote, dolor de cabeza orgánico y dolor de cabeza ictal.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza muscular/miogénico. Los dolores de cabeza musculares/miogénicos parecen implicar el endurecimiento o tensión de los músculos faciales y del cuello; pueden irradiar a la frente. La cefalea tensional es la forma más común de cefalea miogénica. Un dolor de cabeza tensional es una condición que involucra dolor o malestar en la cabeza, el cuero cabelludo o el cuello, generalmente asociado con tensión muscular en estas áreas. Los dolores de cabeza por tensión son el resultado de la contracción de los músculos del cuello y el cuero cabelludo. Una de las causas de esta contracción muscular es una respuesta al estrés, la depresión o la ansiedad. Cualquier actividad que haga que la cabeza se mantenga en una posición durante mucho tiempo sin moverse puede causar dolor de cabeza. Tales actividades incluyen mecanografía o uso de ordenadores, trabajo fino con las manos y uso de un microscopio. Dormir en una habitación fría o dormir con el cuello en una posición anormal también puede desencadenar este tipo de dolor de cabeza. Un dolor de cabeza de tipo tensional incluye, sin limitación, un dolor de cabeza tensional episódico y un dolor de cabeza tensional crónico.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza vascular. El tipo más común de dolor de cabeza vascular es la migraña. Otros tipos de dolores de cabeza vasculares incluyen dolores de cabeza en racimo, que provocan episodios repetidos de dolor intenso y dolores de cabeza como resultado de la presión sanguínea alta.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende una dolor de cabeza por migraña. Una migraña es un trastorno heterogéneo que generalmente implica dolores de cabeza recurrentes. Las migrañas son diferentes de otros dolores de cabeza porque se producen con otros síntomas, como, por ejemplo, náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz. En la mayoría de las personas, se siente un dolor punzante solo en un lado de la cabeza. Las características clínicas como el tipo de síntomas del aura, la presencia de pródromos o síntomas asociados como el vértigo, pueden observarse en subgrupos de pacientes con diferentes mecanismos patofisiológicos y genéticos subyacentes. Un dolor de cabeza por migraña, incluye, sin limitación, una migraña sin aura (migraña común), una migraña con aura (migraña clásica), una migraña menstrual, un equivalente de migraña (dolor de cabeza acefálico), una migraña complicada, una migraña abdominal y una migraña tensional mixta.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza en racimo. Los dolores de cabeza en racimo afectan a un lado de la cabeza (unilateral) y pueden estar asociados con lagrimeo de los ojos y congestión nasal. Se producen en grupos, sucediendo repetidamente todos los días a la misma hora durante varias semanas y luego remitiendo.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza por sinusitis. La sinusitis es una inflamación, ya sea bacteriana, fúngica, viral, alérgica o autoinmune, de los senos paranasales. La sinusitis crónica es una de las complicaciones más comunes del resfriado común. Los síntomas incluyen: congestión nasal; dolor facial; dolor de cabeza; fiebre; malestar general; secreción espesa de color verde o amarillo; sensación de "inflamación" facial que empeora al inclinarse. En un pequeño número de casos, la sinusitis maxilar crónica también puede estar provocada por la propagación de bacterias de una infección dental. La sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica es una forma no infecciosa de sinusitis crónica.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza por tracción. Los dolores de cabeza por tracción e inflamatorios suelen ser síntomas de otros trastornos, que van desde un ataque cerebral hasta una infección de los senos nasales.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza de rebote. Los dolores de cabeza de rebote, también conocidos como dolores de cabeza por uso excesivo de medicamentos, se producen cuando se toman medicamentos con demasiada frecuencia para aliviar el dolor de cabeza. Los dolores de cabeza de rebote ocurren frecuentemente a diario y pueden ser muy dolorosos.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor de cabeza ictal. Los dolores de cabeza ictales son dolores de cabeza asociados con la actividad convulsiva.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor psicógeno. El dolor psicógeno, también llamado psicoalgia o dolor somatomorfo, es un dolor provocado, aumentado o prolongado por factores mentales, emocionales o conductuales. El dolor de cabeza, el dolor de espalda y el dolor de estómago a veces se diagnostican como psicógenos. Las víctimas son a menudo estigmatizadas, porque tanto los profesionales médicos como el público en general tienden a pensar que el dolor de origen psicológico no es "real". Sin embargo, los especialistas consideran que no es menos real o doloroso que el dolor de cualquier otra fuente. Los individuos con dolor a largo plazo presentan con frecuencia alteraciones psicológicas.

En una realización, una condición de dolor intenso comprende un dolor inflamatorio. Un dolor inflamatorio es una condición de dolor intenso en la que un estado de dolor orgánico está provocado por la liberación de mediadores en un sitio de inflamación del tejido que activan y sensibilizan la vía del dolor nociceptivo. Este tipo de dolor está asociado con cualquier daño tisular provocado por una respuesta inflamatoria crónica. El dolor inflamatorio puede estar asociado con un trastorno artrítico, una enfermedad autoinmune, un trastorno del tejido conectivo, una lesión, una infección y una neuritis.

En una realización, una condición de dolor intenso no comprende un dolor inflamatorio.

En una realización, una condición de dolor intenso no está provocada por una respuesta inflamatoria.

Se administra una composición farmacéutica divulgada en la presente a un individuo. El individuo es típicamente un ser humano. Típicamente, cualquier individuo que sea candidato para un tratamiento convencional para el dolor intenso es candidato para un tratamiento para el dolor intenso divulgado en la presente. La evaluación preoperatoria generalmente incluye la historia clínica y el examen físico de rutina, además del consentimiento informado completo que revela todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

Una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" es sinónimo de "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" y cuando se usa en referencia al tratamiento de una condición de dolor intenso se refiere a la dosis mínima de un compuesto terapéutico divulgado en este documento es necesario para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado con una condición de dolor intenso. La efectividad de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento para tratar una condición de dolor intenso se puede determinar observando una mejora en un individuo basándose en uno o más síntomas clínicos, y/o indicadores fisiológicos asociados con la afección. Una mejora en una condición de dolor intenso también puede estar indicada por una menor necesidad de una terapia concurrente.

La cantidad efectiva apropiada de un compuesto terapéutico descrito en este documento para ser administrado a un individuo para una condición de dolor intenso particular puede ser determinada por una persona de habilidad ordinaria en la técnica teniendo en cuenta factores, que incluyen, entre otros, el tipo de condición de dolor intenso, la ubicación de la condición de dolor intenso, la causa de la condición de dolor intenso, la gravedad de la

condición de dolor intenso, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, el compuesto terapéutico particular utilizado, la tasa de excreción del compuesto terapéutico utilizado, la farmacodinámica del compuesto terapéutico utilizado, la naturaleza de los otros compuestos que se incluirán en la composición, la formulación particular, la vía particular de administración, las características particulares, la historia y factores de riesgo del paciente, tales como, por ejemplo, edad, peso, salud general y similares, o cualquier combinación de los mismos. Además, cuando se usa la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad efectiva de un compuesto terapéutico dependerá adicionalmente de factores, que incluyen, sin limitación, la frecuencia de administración, la vida media del compuesto terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Un experto en la materia sabe que una cantidad efectiva de un compuesto terapéutico descrito en este documento puede extrapolarse de ensayos *in vitro* y estudios de administración *in vivo* utilizando modelos animales antes de la administración a humanos.

En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una condición de dolor intenso, por ejemplo, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una condición de dolor intenso, por ejemplo, como máximo 10%, como máximo 15%, como máximo 20%, como máximo 25%, como mínimo, como máximo 30%, como máximo 35%, como máximo 40%, como máximo 45%, como máximo 50%, como máximo 55%, como máximo 60%, como máximo 65%, como máximo 70%, como máximo 75%, como máximo 80%, como máximo 85%, como máximo 90%, como máximo 95% o como máximo 100%. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce un síntoma asociado con una condición de dolor intenso, por ejemplo, 10% a 100%, 10% a 90%, 10% a 80%, 10% a 70%, 10% a 60%, 10% a 50%, 10% a 40%, 20% a 100%, 20% a 90%, 20% a 80%, 20% a 20%, 20% a 60%, 20% a 50%, 20% a 40%, 30% a 100%, 30% a 90%, 30% a 80%, 30% a 70%, 30% a 60%, o 30% a 50%.

En aún otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento generalmente está en el intervalo de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento puede ser, por ejemplo, al menos 0,001 mg/kg/día, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 15 mg/kg/día, al menos 20 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día, al menos 30 mg/kg/día, al menos 35 mg/kg/día, al menos 40 mg/kg/día, al menos 45 mg/kg/día, o al menos 50 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,001 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,001 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,01 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,01 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 0,1 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 0,1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 1 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en el presente documento puede estar en el intervalo de, por ejemplo, 5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 25 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 40 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 45 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 50 mg/kg/día, 5 mg/kg/día a 75 mg/kg/día, o 5 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

La dosificación puede ser de dosificación única o acumulativa (dosificación en serie), y un experto en la materia puede determinarla fácilmente. Por ejemplo, el tratamiento de una condición de dolor intenso puede comprender una administración única de una dosis efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Alternativamente, el tratamiento de una condición de dolor intenso puede comprender múltiples administraciones de una dosis efectiva de una composición farmacéutica llevada a cabo durante un intervalo de períodos de tiempo, tales como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez cada pocos

días o una vez a la semana. El momento de la administración puede variar de un individuo a otro, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede administrarse a un individuo una vez al día durante un período de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá que la condición del individuo puede controlarse durante el curso del tratamiento y que la cantidad efectiva de una composición farmacéutica descrita en el presente documento que se administra puede ajustarse en consecuencia.

Varias rutas de administración pueden ser útiles para administrar un compuesto terapéutico divulgado aquí, de acuerdo con un método de tratamiento de una condición de dolor intenso divulgada aquí. Dichos métodos de tratamiento no forman parte de la invención. Se puede administrar una composición farmacéutica a un individuo por cualquiera de una variedad de medios que dependen, por ejemplo, del tipo de condición de dolor intenso a tratar, la ubicación de la condición de dolor intenso a tratar, el compuesto terapéutico específico o la composición utilizada, u otro compuesto que se incluirá en la composición, y la historia, los factores de riesgo y los síntomas del individuo. Como tal, las vías de administración tópica, enteral o parenteral pueden ser adecuadas para tratar una condición de dolor intenso descrita en el presente documento y tales rutas incluyen la administración local y sistémica de un compuesto o composición terapéutica divulgada en el presente documento. Las composiciones que comprenden un compuesto terapéutico único descrito en el presente documento, o dos o más compuestos terapéuticos descritos en el presente documento están destinados a uso inhalado, tópico, intranasal, sublingual, inyección, infusión, instilación, rectal y/o vaginal, pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido por la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

Tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto terapéutico divulgado en el presente documento da como resultado una biodistribución del compuesto terapéutico diferente de una biodistribución del compuesto terapéutico incluido en la misma composición farmacéutica, excepto sin un adyuvante revelado aquí.

En otra realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra a un macrófago. Los macrófagos son uno de los tipos de células clave que se cree que participan en el control de la respuesta a la inflamación que puede llevar al dolor. El alto nivel resultante de un compuesto terapéutico que tiene actividad contra el dolor presente en los macrófagos da como resultado un tratamiento clínicamente eficaz de una condición de dolor intenso. En un aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra preferentemente a un macrófago. En otro aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra sustancialmente a un macrófago. En otro aspecto más de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento suministrada a un macrófago es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada. En otros aspectos de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en este documento administrada a un macrófago está en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

En otra realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra a una célula dendrítica. Las células dendríticas son uno de los tipos de células clave que se cree que coordinan la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa. El alto nivel resultante de un compuesto terapéutico que tiene actividad contra el dolor presente en las células dendríticas da como resultado un tratamiento clínicamente eficaz de una condición de dolor intenso. En un aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra preferentemente a una célula dendrítica. En otro aspecto de esta realización, tras la administración a un individuo, un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra sustancialmente a una célula dendrítica. En otro aspecto más de esta realización, tras la administración a un individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita aquí suministrada a una célula dendrítica es, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada. En otros aspectos de esta realización, tras la administración a un

individuo, la cantidad de un compuesto terapéutico de la composición farmacéutica descrita en el presente documento suministrada a una célula dentrítica está en un intervalo de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70% de la cantidad total del compuesto terapéutico contenido en la composición farmacéutica administrada.

En otra realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica. En otra realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación gástrica en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos al menos 85%, al menos 90%, al menos 95% o al menos 100%. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica en un rango de, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o 50% a 70%.

En otra realización, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal. En otra realización más, tras la administración a un individuo, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce sustancialmente la irritación intestinal en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal, por ejemplo, al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 100% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita en el presente documento, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación intestinal en, por ejemplo, 5% a 100%, 10% a 100%, 15% a 100%, 20% a 100%, 25% a 100%, 30% a 100%, 35% a 100%, 40% a 100%, 45% a 100%, 50% a 100%, 5% a 90%, 10% a 90%, 15% a 90%, 20% a 90%, 25% a 90%, 30% a 90%, 35% a 90%, 40% a 90%, 45% a 90%, 50% a 90%, 5% a 80%, 10% a 80%, 15% a 80%, 20% a 80%, 25% a 80%, 30% a 80%, 35% a 80%, 40% a 80%, 45% a 80%, 50% a 80%, 5% a 70%, 10% a 70%, 15% a 70%, 20% a 70%, 25% a 70%, 30% a 70%, 35% a 70%, 40% a 70%, 45% a 70%, o del 50% al 70% en comparación con la misma composición farmacéutica descrita aquí, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica descrita en el presente documento también se puede administrar a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que reduce la presencia de efectos secundarios.

de acuerdo con los párrafos 1-79, excepto sin el adyuvante farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan con fines ilustrativos solo para facilitar una comprensión más completa de la materia divulgada. Estos ejemplos no deben interpretarse para limitar ninguna de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, incluidas las relativas a las composiciones farmacéuticas, los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas, o los métodos o usos de tratar un dolor intenso o enfermedad asociada con dolor intenso.

Ejemplo 1

Calorimetría diferencial de barrido

Este ejemplo ilustra la formulación de una composición farmacéutica en solución sólida como se describe en el presente documento que comprende un compuesto terapéutico. La formulación que comprende un compuesto que tiene actividad contra el dolor es de acuerdo con la invención.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento se usó el siguiente procedimiento general. Todos los ingredientes, excepto el lípido sólido a temperatura ambiente, se mezclaron entre sí. Esta mezcla se calentó a una temperatura en el intervalo de 50°C a 60°C con agitación para disolver el compuesto terapéutico creando así una solución. Luego se añadió el lípido sólido a temperatura ambiente a la solución y la mezcla se agitó hasta que se incorporó. La mezcla luego se dejó solidificar enfriando a temperatura ambiente. Las formulaciones representativas que contienen diversos compuestos terapéuticos se muestran en la Tabla 1. Los tres últimos ejemplos de la Tabla 1 son de acuerdo con la invención reivindicada.

Tabla 1. Formulaciones de solución sólida de ibuprofeno					
Formulación	Compuesto Terapéutico	Lípido líquido TA	Agente estabilizador	Agente neutralizante	Lípido sólido TA
Ibuprofeno	200 mg	-	-	-	-
R ^T Solid Lipid	-	-	-	-	622 mg de G43 ^a
Vehículo	-	0,26 mL M35-1 ^b	0,06 mL de PEG400	-	260 mg de G43
Ibuprofeno LA 3-51	200 mg	0,38 ml M35-1	PEG400 0,04 mL	-	160 mg de G43
Ibuprofeno LA 3-57	200 mg	0,26 mL M35-1	PEG400 0,06 mL	-	260 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-1	200 mg	0,18 mL M35-1	PEG400 0,08 mL	-	380 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-2	200 mg	0,10 ml M35-1	PEG400 0,08 mL	-	460 mg de G43
Ibuprofeno LA 35-3	200 mg	0,04 mL M35-1	PEG400 0,08 mL	-	520 mg de G43
^a G43 es GELUCIRE® 43/01					
^b M35-1 es MAISINE® 35-1					

La mezcla se dejó solidificar enfriando a temperatura ambiente. Las composiciones solidificadas se evaluaron luego por apariencia y por calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Durante el curso del análisis usando DSC, se observó una tendencia general en donde una formulación que solidificó con una apariencia turbia formó una composición sólida clásica que tenía una estructura cristalina, mientras que una que solidificó con una apariencia clara sugirió una composición de solución sólida que tenía una estructura amorfa. Además, las composiciones solidificadas con una apariencia clara que luego se volvieron a fundir sin la apariencia de un precipitado, donde son indicativas de una composición de solución sólida que tiene una estructura amorfa.

Usando la apariencia visual y los ensayos de recuerdo, se accedió a un gran número de formulaciones para la capacidad de una composición de solución sólida. Una formulación que no pudo formar un sólido, o formó un sólido con una apariencia turbia no se analizó y descartó adicionalmente. De manera similar, las formulaciones no se analizaron y descartaron adicionalmente si se formaba un precipitado después de la fundición de composiciones solidificadas con una apariencia clara. Las formulaciones que formaron un sólido claro también fueron analizadas posteriormente por DSC.

Los datos para formulaciones representativas de ibuprofeno que se solidifican con una apariencia clara se muestran en la FIG. 1. El análisis DSC reveló que los componentes individuales exhibían picos agudos y bien definidos. Por ejemplo, el ibuprofeno poseía un rango de punto de fusión bien definido de 75°C a 78°C (FIG. 1A). De manera similar, un lípido sólido a temperatura ambiente, o grasa dura, como GELUCIRE® 43/01 tenía un rango de punto de fusión bien definido de 41°C a 45°C (FIG. 1B). Estos rangos de temperatura de punto de fusión bien definidos son indicativos de una composición en una fase de transición sólida clásica que tiene una estructura cristalina bien definida. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tal, tienen un punto de fusión inferior a 20°C. Por ejemplo, MAISINE® 35-1 tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 14°C a 16°C y PEG 400 tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 4°C a 8°C.

Inesperadamente, cuando un vehículo que comprende un lípido sólido a temperatura ambiente (grasa dura), un lípido líquido a temperatura ambiente y un agente estabilizador se examinaron por DSC, apareció un nuevo pico de temperatura de punto de fusión. Por ejemplo, además del pico GELUCIRE® 43/01 de 41°C a 45°C, el análisis DSC

identificó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 38°C (FIG. 1C). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01, 14°C a 16°C para MAISINE® 35-1, y 4°C a 8°C para PEG 400. Estos resultados indican que una parte de la composición se estaba formando en una fase de solución sólida en lugar de una fase sólida clásica.

Sorprendentemente, la formulación que comprende el compuesto terapéutico con este vehículo exhibió un amplio intervalo de fusión con una temperatura de punto de fusión diferente de los componentes individuales (FIGS 1D-11H). Además, no se detectaron picos relacionados con el compuesto terapéutico solo o la grasa dura sola. Por ejemplo, el ibuprofeno tiene un rango de temperatura de punto de fusión de 75°C a 78°C, GELUCIRE® 43/01 tenía un punto de fusión de 41°C a 45°C, MAISINE® 35-1 tiene una temperatura de punto de fusión de 14°C a 16°C, y PEG400 tiene una temperatura de punto de fusión de 4°C a 8°C. Sin embargo, una formulación que comprende estos componentes da como resultado una composición con un punto de fusión de entre 35°C y 40°C, dependiendo de las cantidades y proporciones utilizadas. En una fase clásica mixta de componentes sólidos distintos, cada pico individual se habría resuelto, es decir, 75°C a 78°C para Ibuprofeno, 41°C a 45°C y GELUCIRE® 43/01. Este no fue el caso, estos picos desaparecieron por completo. La presencia de un nuevo pico de punto de fusión nuevo y la desaparición concomitante de los picos de punto de fusión del componente individual para la composición solidificada indica que se formó una nueva estructura de solución sólida de compuesto terapéutico y lípido sólido a temperatura ambiente (grasa dura).

Ejemplo 2

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden arteméter

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita aquí que comprende arteméter.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando arteméter, se realizó el siguiente método. 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y 0,5 ml de tributirina (como lípido líquido a temperatura ambiente) se añadió a un recipiente y se calentó a 40°C a 50°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 40 mg de arteméter a 0,8 ml de esta mezcla incorporada y se agitó hasta que se disolvió. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 35°C a 40°C (FIG. 2). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 86°C a 90°C para arteméter. La tributirina es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende arteméter.

Ejemplo 3

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden aspirina

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende aspirina.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando aspirina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 120 mg de aspirina y 0,5 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 3). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 138°C a 140°C para Aspirina. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento

que comprende aspirina.

Ejemplo 4

5 Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden dantroleno

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Dantroleno.

10 Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en este documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 232,7 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Añadir 250,2 mg de sal de sodio de dantroleno y 20 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) al ácido esteárico fundido y agitar hasta lograr una consistencia uniforme. Se añadieron a esto 20,02 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como
15 lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

20 La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 34°C a 39°C (FIG. 4). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), el ácido esteárico es 70°C y 279°C a 280°C para Dantroleno. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se
25 describe en este documento que comprende Dantroleno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 309,8 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 59,6 mg de sal de sodio de dantroleno
30 al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 0,75 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. 760,3 mg de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se
35 enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende Dantroleno.

40 Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 250,2 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 50,3 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y agite hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 5,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que todos los componentes se disuelvan. Se añadieron
45 a esto 5,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ solución y agitar hasta incorporar. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con
50 una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 225,0 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un
55 recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 25,1 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 2,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. Se añadieron 2,07 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta
60 incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

65

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando dantroleno, se realizó el siguiente método. Añadir 224,9 mg de ácido esteárico (como agente neutralizante) a un recipiente y calentar a 70°C a 75°C con agitación hasta que se derrita. Agregue 25,1 mg de sal de sodio de dantroleno al ácido esteárico derretido y revuelva hasta lograr una consistencia uniforme. Agregue 0,75 ml de éster dimetílico de isosorbida (como agente estabilizante) y agite la mezcla hasta que se disuelvan todos los componentes. 304,1 mg de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y agitar hasta incorporarse. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende dantroleno.

Ejemplo 5

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden diclofenaco

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende diclofenaco.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando diclofenaco, se realizó el siguiente método. Se añadieron 119 mg de diclofenaco, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,3 ml de éster dimetílico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. Esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 5). Este rango de temperatura era diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 157°C a 158°C para diclofenaco. MAISINE® 35-1 y el éster dimetílico de isosorbida son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende diclofenaco.

Ejemplo 6

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden fenofibrato

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende fenofibrato.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Fenofibrato, se realizó el siguiente método. 400 mg de fenofibrato y 4,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈, se añadieron a un recipiente y se calentaron a 45°C a 55°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 0,76 ml de éster dimetílico de isosorbida (como agente estabilizante) a esta mezcla y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 39°C (FIG. 6). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 80°C a 85°C para Fenofibrato. El éster dimetílico de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente, y como tal tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende fenofibrato.

Ejemplo 7

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Gemfibrozil

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita aquí que comprende Gemifibrozil.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Gemifibrozil, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de Gemifibrozil, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 1,9 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Gemifibrozil.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Gemifibrozil, se realizó el siguiente método. 1 g de Gemifibrozil y 7,5 g de Manteca de Cacao, un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 34°C y 38°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₆-C₁₈ saturados, se añadieron a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Gemifibrozil.

Ejemplo 8

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden ibuprofeno

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 1,9 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 44°C (FIG. 1D). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 2,3 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 43°C (FIG. 1E). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por

debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,2 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,4 mL de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 2,6 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 42°C (FIG. 1F). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 9,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta Todos los componentes de la mezcla se disolvieron. 4,0 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 38°C (FIG. 1G). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 6,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,5 ml de PEG 400 a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. 6,5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (a temperatura ambiente lípido sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 42°C (FIG. 1H). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 75°C a 78°C para Ibuprofeno. MAISINE® 35-1 y PEG 400 son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 1 g de sal de sodio de ibuprofeno, 0,9 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), 0,4 ml de PEG 400 y 0,3 ml de propilenglicol a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 1,9 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende

ibuprofeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando ibuprofeno, se realizó el siguiente método. Se agregaron 5 g de ácido libre de ibuprofeno, 5 g de sal de sodio de ibuprofeno, 8 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), 3 ml de PEG 400 y 1 ml de propilenglicol a un recipiente calentado a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 19 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende ibuprofeno.

Ejemplo 9

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden lidocaína

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende lidocaína.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 200 mg de base de lidocaína y 2,0 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. 8,8 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de saturados C₁₀-C₁₈ triglicéridos, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 34°C a 40°C (FIG. 7). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 66°C a 69°C para Lidocaína. El dimetilo éster de isosorbida es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende lidocaína.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,1 mg de base de lidocaína y 1,74 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 8,72 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 500,4 mg de base de lidocaína y 1,74 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 8,5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando lidocaína, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,4 mg de base de lidocaína y 0,87 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se incorporaron todos los componentes de la mezcla. Por separado, se añadieron 250,1 mg de base de Prilocaina HCl, 0,13 ml de trietanolamina (como agente neutralizante) y 0,87 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizador) y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se

incorporaron. Las mezclas de lidocaína y prilocaína se combinaron y se calentaron de 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes. 8,49 g de Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

Ejemplo 10

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Nabumetona

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Nabumetona.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Nabumetona, se realizó el siguiente método. Se añadieron 126 mg de Nabumetona y 0,5 mL de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieran disueltos. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 35°C a 40°C (FIG. 8). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 80°C a 81°C para Nabumetona. MAISINE® 35-1 es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Nabumetona.

Ejemplo 11

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Naproxeno

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Naproxeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Naproxeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 250,1 mg de naproxeno y 0,75 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente), a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieran disueltos. Se añadieron 750,9 mg Gelucire® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como la temperatura ambiente de lípidos de sólido) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados C₁₀-C₁₈, se añadió a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Naproxeno.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Naproxeno, se realizó el siguiente método. Se añadieron 650,5 mg de Naproxeno y 1,2 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla estuvieran disueltos. Se añadieron 1,234 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 30°C a 39°C (FIG. 9). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 153°C a 154°C para Naproxeno. MAISINE® 35-1 es un líquido a temperatura ambiente y, como tal, tiene un punto de fusión inferior a 20°C. Estos

resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Naproxeno.

Ejemplo 12

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden pentoxifilina

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende pentoxifilina.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando pentoxifilina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 208 mg de pentoxifilina, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 0,2 ml de éster dimetilico de isosorbida (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C.°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 1,0 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende pentoxifilina.

Ejemplo 13

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Salbutamol

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Salbutamol.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Salbutamol, se realizó el siguiente método. 61 mg Salbutamol, 0,6 ml Maisine® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (tal como la temperatura ambiente lípido líquido), 1,0 ml de isosorbida de dimetilo éter (como agente estabilizante), y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) se añadieron a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se añadieron 10 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango amplio de temperatura de punto de fusión de 32°C a 40°C (FIG. 10). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 157°C a 158°C para Salbutamol. MAISINE® 35-1, isosórbido dimetiléter y etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, todos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Salbutamol.

Ejemplo 14

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Salmeterol

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Salmeterol.

Para preparar una composición de solución farmacéutica sólida descrita en este documento usando Salmeterol, el método siguiente se realizó. Se añadieron 11 mg de xinafoato de salmeterol, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C.°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se añadieron 2,04 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos C₁₀-C₁₈ saturados. esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación se solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 43°C (FIG. 11). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 137°C a 138°C para Salmeterol. MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Salmeterol.

Ejemplo 15

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Simvastatina

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Simvastatina.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Simvastatina, se realizó el siguiente método. Se añadieron 200 mg de simvastatina y 2,5 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) a un recipiente y se calentó a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se disolvieron. Se añadieron 5 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 32°C a 42°C (FIG. 12). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales solos: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 135°C a 138°C para simvastatina. MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Simvastatina.

Ejemplo 16

Composiciones farmacéuticas en solución sólida que comprenden Telmisartán

Este ejemplo ilustra cómo hacer una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento que comprende Telmisartán.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Telmisartan, se realizó el siguiente método. Se añadieron 60,1 mg de telmisartán y 2,0 ml de isosórbido dimetilo éter (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que se disolvieron todos los componentes de la mezcla. Se agregaron 2,03 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes. La formulación se solidificó con una apariencia clara y se volvió a fundir sin formar un precipitado. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Telmisartán.

Para preparar una composición farmacéutica en solución sólida descrita en el presente documento usando Telmisartan, se realizó el siguiente método. Se añadieron 160,2 mg de telmisartán, 1,0 ml de MAISINE® 35-1 (Gattefosse), un monolinoleato de glicérido (como lípido líquido a temperatura ambiente) y 1,0 ml de etanol absoluto (como agente estabilizante) a un recipiente y se calentaron a 50°C a 60°C con agitación hasta que todos los componentes de la mezcla se hayan disuelto. Se agregaron 2,03 g de GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), un sólido ceroso (como lípido sólido a temperatura ambiente) que tiene un punto de fusión de entre 41°C a 45°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ a esta solución y se agitó hasta que se incorporó. La mezcla calentada se enfrió luego a 37°C a 40°C, y se dividió en alícuotas vertiéndola en moldes y se enfrió a temperatura ambiente. Alternativamente, la mezcla se puede enfriar a temperatura ambiente y luego volver a calentar a 40°C a 45°C para formar alícuotas en moldes.

La formulación solidificó con una apariencia clara. Además, el análisis DSC indicó un nuevo rango de temperatura de punto de fusión amplio de 34°C a 43°C (FIG. 13). Este rango de temperatura fue diferente al de los componentes individuales: 41°C a 45°C para GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse) y 261°C a 263°C para Telmisartan.

MAISINE® 35-1 y el etanol absoluto son líquidos a temperatura ambiente y, como tales, ambos tienen puntos de fusión por debajo de 20°C. Estos resultados indican que se formó una formulación de solución sólida como se describe en el presente documento que comprende Telmisartán.

Ejemplo 17

Experimento de captación de macrófagos

Este ejemplo ilustra que una composición farmacéutica de solución sólida descrita en el presente documento dirige preferentemente un compuesto terapéutico al sistema inmunitario.

Se cultivaron cultivos de la línea celular de monocitos U937 en RPMI-1640 suplementado con 10% de suero de ternera fetal (FCS) hasta que las células alcanzaron 90% de monocapa confluyente. Estas células se trataron luego con PMA y se incubaron en una incubadora a 37°C con dióxido de carbono al 5% hasta que las células se diferenciaron en macrófagos. Las monocapas de macrófagos se lavaron con medio nuevo y luego se añadieron 3 ml de una de las siguientes soluciones de prueba: A) formulación de solución sólida como se describe en este documento que comprende ibuprofeno, GELUCIRE® 43/01 (Gattefosse), MAISINE® 35-1 (Gattefosse) y PEG 400; B) formulación líquida descrita en el presente documento que comprende ibuprofeno, aceite de colza y etanol; C) ácido libre de ibuprofeno; y D) vehículo sin compuesto terapéutico. Después de la incubación durante 45 minutos, los sobrenadantes de la solución de prueba se eliminaron y se guardaron para análisis, y las células se lavaron en PBS varias veces y se lisaron usando dos ciclos de congelación libre. La concentración del compuesto terapéutico presente en la solución de prueba, el sobrenadante de la solución de prueba y las fracciones de lisado celular se midieron por HPLC. El porcentaje de compuesto terapéutico absorbido por los macrófagos se calculó utilizando la siguiente fórmula: % de compuesto terapéutico adsorbido = $100 \times (\text{masa compuesta recuperada del lisado celular}) / (\text{masa compuesta administrada en la solución de prueba} - \text{masa del compuesto recuperada del sobrenadante de la solución de prueba})$. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación. Estos resultados indican que la absorción media de un compuesto terapéutico por macrófagos aumenta un 550% o más usando las formulaciones de las composiciones farmacéuticas actualmente reivindicadas en relación con las composiciones no formuladas de esta manera.

Tabla 3. Captación de macrófagos del compuesto terapéutico				
	Formulación	N	Absorción media de compuesto de masa	% de aumento de la absorción de compuestos
	A	2	2,4%	600%
	B	2	2,2%	550%
	C	2	0,4%	-
	D	2	0,0%	-

Ejemplo 18

Modelo animal para la erosión intestinal

Para evaluar si una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce la irritación gástrica, se realizaron experimentos usando un modelo murino de erosión intestinal.

Las ratas Sprague-Dawley se dividieron en siete grupos experimentales que contenían cinco animales cada uno. Después de ayunar durante la noche, los animales fueron desafiados con uno de siete tratamientos diferentes. El grupo A fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente 1% de metilcelulosa/0,5% de polisorbato 80 vehículo solamente. El grupo B fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral disolvente/vehículo adyuvante únicamente (almacenamiento de etanol al 10% y aceite de linaza al 90%). El grupo C fue un control en donde cada ratón recibió 150 mg/kg de aspirina por vía oral. El grupo D fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1%/polisorbato 80 al 0,5%. El grupo E fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054-100) que contiene 100 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. El grupo F fue un control en donde cada ratón recibió por vía oral 100 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1%/polisorbato 80 al 0,5%. El grupo G fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en este documento (BC1054-200) que comprende 200 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. Los animales se sacrificaron 4 horas después del tratamiento y se examinaron los estómagos para determinar el grado de hemorragia y la gravedad de las lesiones erosivas de la mucosa. La irritación gástrica se calificó de la siguiente manera: 0, sin lesiones; 1, hiperemia; 2, una o dos lesiones leves; 3, más de dos lesiones leves o lesiones graves; y 4, lesiones muy graves. Una puntuación de 50% o más en relación con el Grupo C (grupo de control tratado con aspirina), que se estableció en 100%, se consideró una puntuación positiva para la irritación gástrica.

Los resultados se muestran en la Tabla 4. El Grupo D (100 mg/kg de grupo control tratado con ibuprofeno) y el Grupo F (200 mg/kg de grupo control tratado con ibuprofeno) produjeron lesiones gástricas que fueron del 75% y 95%, respectivamente, graves como las inducidas por el Grupo C (grupo control tratado con aspirina). Sin embargo, el Grupo E (grupo experimental tratado con BC1054-100) y el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-200) produjeron lesiones gástricas que fueron 20% y 40%, respectivamente, como grave como los asociados con el Grupo C (grupo control tratado con aspirina). Estos resultados demuestran que una composición farmacéutica descrita en el presente documento reduce el grado en que un compuesto terapéutico puede causar lesiones en la mucosa y causar irritación gástrica.

Tabla 4. Resultados del ensayo de erosión intestinal		
Grupo	Puntuación media de ulceración	% de erosión por aspirina
A	0	0
B	0	0
C	4	(100)
D	3	75 ¹
E	0,8	20
F	3,8	95 ¹
G	1,6	40

¹ Puntaje positivo para la erosión gástrica.

Ejemplo 19 Modelo animal para la enfermedad inflamatoria intestinal

Para evaluar la efectividad de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal, se realizaron experimentos usando un modelo murino de colitis inducida por TBS.

Los ratones macho C57Bl/6 (6-7 semanas de edad) se dividieron en siete grupos experimentales que contenían al menos diez animales cada uno. El día 0, se indujo colitis en ratones de los Grupos BG mediante la administración intrarrectal de 100 µl de TNBS (4 mg) en etanol al 50% bajo anestesia con isoflurano. Los animales se dosificaron una o tres veces al día desde el día -1 hasta el día 5 con uno de los siete tratamientos diferentes. El grupo A fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente vehículo de etanol solamente. El grupo B fue un control en donde a cada ratón se le administró oralmente un vehículo de metilcelulosa al 1% solamente. El grupo C fue un control en donde a cada ratón se le administró por vía oral disolvente/vehículo adyuvante únicamente (almacenamiento de etanol al 10% y aceite de linaza al 90%). El grupo D fue un control en donde a cada ratón se le administraron por vía oral 3 mg/kg de prednisolona. El grupo E fue un control en donde a cada ratón se le administraron por vía oral 20 mg/kg de ibuprofeno suspendido en metilcelulosa al 1% (1 ml/kg) (sin adyuvante). El grupo F fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-20) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. El grupo G fue el grupo experimental en donde a cada ratón se le administró una composición farmacéutica descrita en el presente documento (BC1054-30) que comprende 30 mg/kg de ibuprofeno, 10% de etanol y 90% de aceite de linaza. Todos los animales fueron pesados diariamente y evaluados visualmente por la presencia de diarrea y/o heces con sangre. El día 3 y el día 5 se evaluó la gravedad de la colitis en todos los animales mediante video endoscopia, donde se tomaron imágenes y la gravedad de la colitis se calificó visualmente por un observador cegado en una escala de 0 a 4 de la siguiente manera: 0, normal; 1, pérdida de vascularización; 2, pérdida de vascularización y friabilidad; 3, friabilidad y erosiones; y 4, ulceraciones y sangrado. Después de la endoscopia en el día 5, se sacrificaron los animales y se extrajo el colon y se midió su longitud y peso. Se obtuvieron muestras de suero y el colon se fijó en formalina al 10%. Se recogió un trozo adicional de tejido de colon, se pesó y se congeló en nitrógeno líquido.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 5. El Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de peso medio en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado), todas las otras comparaciones de grupo no mostraron diferencias en cambio de peso medio. El Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró una disminución estadísticamente significativa en la longitud media del colon en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado). Además, el Grupo D (grupo control tratado con prednisolona), el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) y el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron un aumento estadísticamente significativo en la longitud media del colon en comparación con el Grupo B (grupo control tratado con TNBS). Aunque el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS) mostró un aumento estadísticamente significativo en el peso medio del colon en comparación con el Grupo A (grupo de control de etanol no tratado), todas las otras comparaciones de grupo no mostraron diferencias en el peso medio del colon. Con respecto a la puntuación de colitis endoscópica, el Grupo D (grupo de control tratado con prednisolona) mostró una puntuación media de colitis reducida estadísticamente significativa tanto en el día 3 como en el día 5 en comparación con el Grupo B (grupo de control tratado con TNBS).

De manera similar, tanto el Grupo F (grupo experimental tratado con BC1054-20) como el Grupo G (grupo experimental tratado con BC1054-30) mostraron una puntuación media de colitis reducida estadísticamente significativa en el día 5 en comparación con el Grupo B (control tratado con el grupo TNBS). Estos resultados indican que una composición farmacéutica descrita en el presente documento fue eficaz en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 5. Resultados de la enfermedad inflamatoria intestinal

Grupo	Peso animal medio	Longitud media del colon	Peso medio del colon	Puntaje de gravedad de la colitis endoscópica	
				Día 3	Día 5
A	23,93 g	8,5 cm	215 mg	0,2	0
B	21,98 g ¹	7,3 cm ²	295 mg ⁶	3,1	2,7
C	23,64 g	7,8 cm	239 mg	2,9	2,4
D	23,33 g	8,4 cm ³	267 mg	2,3 ⁷	1,7 ⁸
E	23,82 g	7,9 cm	267 mg	2,7	2,2
F	23,69 g	8,4 cm ⁴	258 mg	2,6	1,9 ⁹
G	24,25 g	7,9 cm ⁵	284 mg	2,4	1,4 ¹⁰

¹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,029).
² Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo A (p = 0,001).
³ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,001).
⁴ Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo B (p = 0,001).
⁵ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,034).
⁶ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo A (p = 0,009).
⁷ Diferencia de significación estadística en comparación con el Grupo B (p = 0,005).
⁸ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,002).
⁹ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,045).
¹⁰ Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el Grupo B (p = 0,002).

Ejemplo 20

Modelo animal para una artritis sistémica

Para evaluar la efectividad de una composición farmacéutica descrita en el presente documento en el tratamiento de la artritis, se realizaron experimentos usando un modelo murino de artritis inducida por anticuerpos de α -colágeno (ACAIA) que imita una artritis sistémica como la artritis reumatoide.

Los ratones BALB/c machos se dividieron en ocho grupos, cada uno con 10 animales. Para inducir síntomas artríticos, a los ratones de los ocho grupos se les inyectó por vía intravenosa 200 μ l de una solución de anticuerpos que comprende un cóctel de 2 mg de cuatro anticuerpos monoclonales α -colágeno II (ARTHRITOMAB™, MD Biosciences) en el día de estudio 0 (inicio del estudio), seguido de una inyección intraperitoneal de 200 μ l de una solución que contiene 100 μ g de lipopolisacárido (LPS) en el día del estudio 3. Cada grupo fue sometido diariamente a un tratamiento de control o prueba administrado desde el día 0-11 de la siguiente manera: los ratones del grupo 1 (1M) fueron tratados por vía oral con una preparación de vehículo que contenía metilcelulosa al 1% administrada tres veces al día; los ratones del grupo 2 (2M) se trataron intraperitonealmente con una preparación de control positivo que contenía 10 mg/kg de etanercept (ENBREL®, Wyeth) administrado una vez al día; los ratones del grupo 3 (3M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de colza (BC1054 LF-RO) administrados una vez al día; los ratones del grupo 4 (4M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de colza (BC1054 LF-RO) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 5 (5M) se trataron por vía oral con una formulación líquida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y un monolinoleato de glicérido (MAISINE® 35-1, Gattefosse) (BC1054 LF-MA) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 6 (6M) se trataron por vía oral con una formulación sólida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y aceite de teobroma (BC1054 LF-TO) administrado tres veces al día; los ratones del grupo 7 (7M) se trataron por vía oral con una preparación de control 1 que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno administrado tres veces al día; y los ratones del grupo 8 (8M) se trataron por vía oral con una formulación sólida de prueba de 20 mg/kg que comprende ibuprofeno y un sólido ceroso que tiene un punto de fusión de entre 37°C a 41°C y que comprende una mezcla de triglicéridos saturados de C₁₀-C₁₈ (GELUCIRE® 39/01, Gattefosse) (BC1054 LF-GE) administrado tres veces al día (Tabla 6). La dosis administrada se calculó en base al supuesto de que cada animal pesaba, en promedio, 20 g. Un volumen fijo de 100 μ l se administró a cada ratón, excepto aquellos animales que recibieron el control positivo (2 M) se administraron 200 μ l.

Tabla 6. Constitución de grupos de prueba y niveles de dosis						
Grupo	Tamaño	Tratamiento	Dosis	Volumen	Ruta	Régimen
1M	10	Vehículo	N/A	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
2M	10	Etanercept	10mg/kg	10ml/kg	IP	Una vez al día
3M	10	BC1054 LF-RO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Una vez al día
4M	10	BC1054 LF-RO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
5M	10	BC1054 LF-MA	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
6M	10	BC1054 SF-TO	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
7M	10	Ibuprofeno	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
8M	10	BC1054 SF-GE	20mg/kg	5 ml/kg	PO	Tres veces al día
IP = Intraperitoneal						
PO = Per Os						
N/A = No aplicable						

El desarrollo artrítico y los exámenes clínicos se monitorizaron en todos los ratones en el día de estudio 0 poco antes de la inducción de artritis y posteriormente en los días de estudio 3-7, 9, 10 y 12 (finalización del estudio). Para acceder al desarrollo artrítico, se obtuvieron tanto una puntuación de artritis como mediciones de grosor de la pata (pletismografía). El puntaje de artritis se basó en la evaluación visual de las reacciones de artritis usando una escala de 0-4 en orden ascendente de severidad con Grado 0 que indica que no hay reacción de artritis; Grado 1 que indica enrojecimiento e hinchazón leves pero definidos del tobillo/muñeca o enrojecimiento e hinchazón aparente limitados a dígitos individuales, independientemente del número de dígitos afectados; Grado 2 que indica enrojecimiento moderado a severo e hinchazón del tobillo/muñeca; Grado 3 que indica enrojecimiento e hinchazón de toda la pata, incluidos los dígitos; y Grado 4 que indica extremidad máximamente inflamada con afectación de múltiples articulaciones. El grosor de la pata se midió para ambas patas traseras justo encima de la almohadilla del pie y debajo del calcáneo usando un calibrador de cuadrante (Kroeplin, Munich, Alemania). Se determinaron los valores medios para las mediciones del grosor de la pata y, cuando fue apropiado, se aplicó el análisis de los datos por ANOVA con el análisis post hoc de Tukey para determinar la importancia de los efectos del tratamiento.

Los exámenes clínicos incluyeron cambios en el peso corporal, estado de la piel, pelaje, ojos, membranas mucosas, aparición de secreciones y excreciones (por ejemplo, diarrea) y actividad autónoma (por ejemplo, lagrimeo, salivación, piloerección, tamaño de la pupila, patrón respiratorio inusual). También se observaron cambios en la marcha, la postura y la respuesta al manejo, así como la presencia de comportamientos extraños, temblores, convulsiones, sueño y coma. Se recogió suero al finalizar el estudio.

La incidencia de artritis aumentó en todos los grupos desde el día 3. En el Grupo 1M, la incidencia de animales alcanzó su punto máximo en el día 7 con 9/10 animales mostrando reacciones de artritis que permanecieron relativamente constantes hasta el final del estudio. En ratones del Grupo 2M tratados con Etanercept, la incidencia alcanzó su punto máximo el día 6 a 9/10 animales que mostraban signos, pero había disminuido a 1/10 al día 12. La incidencia máxima de artritis en los animales del Grupo 3M y del Grupo 4M que recibieron BC1054 LS-RO una o tres veces diariamente fue el día 7 (9/10 y 7/10 animales, respectivamente), y esto había disminuido a 4/10 ratones en ambos grupos en el día 12. La incidencia de artritis alcanzó su punto máximo en el día 6 en los animales del Grupo 5M que recibieron BC1054 LS- MA con 8/10 animales afectados, y la incidencia fluctuó con entre 6 y 8 animales puntuando hasta el final del estudio. Para el día 6, 9/10 animales presentaron artritis en los animales del Grupo 6M que recibieron BC1054 SF-TO, pero esto también fluctuó y terminó a las 7/10 el día 12. En el Grupo 7M tratado con Ibuprofeno, se registró el pico de incidencia de artritis en el día 6 con 8/10 animales afectados, y esto permaneció relativamente constante hasta la finalización del estudio. Los ratones del grupo 8M que recibieron un BC1054 LS-GE mostraron una incidencia máxima en el día 6 con 9/10 animales que presentaban signos de artritis, pero esto había disminuido a 4/10 en el día 12.

Los signos clínicos asociados con la administración de LPS se desarrollaron en todos los grupos después del aumento de LPS en el día 3. Estos habían desaparecido en todos los grupos en el día 12. No se produjeron muertes durante este estudio o diferencias significativas en el peso corporal entre el grupo tratado con vehículo y los grupos tratados con el elemento de prueba.

Los resultados de espesor medio de la pata se dan en la Tabla 7. Espesor medio de la pata trasera en animales Grupo 1 M (con vehículo) fue $1,72 \pm 0,01$ en el día 0. El espesor aumentó y alcanzó su punto máximo en el día 9 en $2,33 \pm 0,15$, y terminó a las $2,17 \pm 0,11$ en el día 12. En ratones del Grupo 2M tratados con Etanercept, el grosor medio de la pata trasera comenzó en $1,70 \pm 0,02$ en el día 0. Esto aumentó, alcanzando un máximo en $1,96 \pm 0,05$ en el día 9 antes de disminuir nuevamente a $1,77 \pm 0,02$ en el día 12. Etanercept el tratamiento resultó en una disminución significativa del volumen de la pata en comparación con los ratones de control positivo en los días 9, 10 y 12. En el Grupo 3M, que recibió BC1054 LS-RO una vez al día, el grosor de la pata trasera fue de $1,71 \pm 0,02$ en el día 0. Al día 7 la hinchazón en este grupo había alcanzado su punto máximo en $1,96 \pm 0,05$ donde permaneció relativamente constante a partir de entonces. Hubo reducciones significativas en la inflamación media de la pata en

los días $\pm$ y 9 después de la administración de BC1054 LS-RO. El grosor medio de la pata trasera en el Grupo 4M, que recibió BC1054 LS-RO tres veces al día, aumentó a $1,97 \pm 0,08$ en el día 10 (desde $1,70 \pm 0,03$ en el día 0), desde el día 10 los volúmenes de las patas permanecieron relativamente constantes hasta el final del estudio. BC1054 LS-RO tres veces al día resultó en un grosor medio de la pata significativamente reducido en comparación con los ratones tratados con vehículo (Grupo 1M) en los días 6, 7 y 9. Los ratones del Grupo 5M tratados con BC1054 LS-MA tuvieron un volumen máximo de pata en el día 7 ($1,97 \pm 0,05$ desde $1,69 \pm 0,02$ en el día 0), este grupo había reducido significativamente las mediciones en el día $\pm$ y el día 9 en comparación con los animales del Grupo 1M tratados con vehículo. En los animales del Grupo 6M tratados con BC1054 LS-TO, el grosor medio de la pata trasera comenzó en $1,74 \pm 0,01$ en el día 0. Esto aumentó a un pico de $2,05 \pm 0,10$ en el día 7 antes de disminuir nuevamente a $1,94 \pm 0,06$ en el día 12. No se registraron diferencias significativas entre animales tratados con BC1054 LS-TO (Grupo 6M) y aquellos tratados con control de vehículo (Grupo 1M). En el grupo que recibió Ibuprofeno (Grupo 7M), el grosor de la pata trasera fue de $1,71 \pm 0,02$ en el día 0. Para el día 7, la hinchazón en este grupo alcanzó su punto máximo en $2,15 \pm 0,10$ antes de disminuir a $2,02 \pm 0,08$ en el día 12. No se observaron diferencias significativas cuando este grupo se comparó con el grupo de control del vehículo 1M. Los animales del grupo 8M tratados con BC1054 LS-GE exhibieron un ligero aumento en el grosor de la pata trasera de $1,72 \pm 0,02$ en el día 0 a $1,85 \pm 0,06$ en el día 7, esto permaneció relativamente constante terminando en $1,77 \pm 0,03$ en el día 12. La administración de BC1054 LS-GE resultó en una inflamación de la pata significativamente reducida en animales (Grupo 8M) en comparación con los controles del vehículo (Grupo 1M) en los días 6, 7, 9, 10 y 12.

Tabla 7. Espesor medio de la pata trasera												
Grupo	N	Tratamiento	Grosor medio de la pata trasera (mm)									
			0	3	4	5	6	7	9	10	12	
1M	10	Vehículo	1,72 0,01	± 0,02	1,63 0,02	± 0,02	2,03 ± 0,09	2,26 ± 0,13	2,33 ± 0,15	2,32 ± 0,15	2,17 ± 0,11	
2M	10	Etanercept	1,70 0,02	± 0,03	1,64 0,02	± 0,02	1,96 ± 0,05	1,95 ± 0,04	1,88 ± 0,03 *	1,80 ± 0,04 *	1,77 ± 0,02 *	
3M	10	BC1054 LF- RO	1,71 0,02	± 0,02	1,68 0,02	± 0,03	1,78 ± 0,03 *	1,96 ± 0,05	1,91 ± 0,08 *	1,94 ± 0,10	1,90 ± 0,08	
4M	10	BC1054 LF- RO	1,70 0,03	± 0,01	1,61 0,02	± 0,03	1,75 ± 0,03 *	1,89 ± 0,07 *	1,91 ± 0,09 *	1,97 ± 0,08	1,93 ± 0,07	
5M	10	BC1054 LF- MA	1,69 0,02	± 0,02	1,66 0,02	± 0,02	1,79 ± 0,04 *	1,97 ± 0,05	1,92 ± 0,06 *	1,96 ± 0,07	1,91 ± 0,06	
6M	10	BC1054 SF- TO	1,74 0,01	± 0,03	1,64 0,01	± 0,03	1,91 ± 0,06	2,05 ± 0,10	1,96 ± 0,09	1,99 ± 0,07	1,94 ± 0,06	
7M	10	Ibuprofeno	1,71 0,02	± 0,01	1,64 0,02	± 0,02	1,90 ± 0,05	2,15 ± 0,10	2,08 ± 0,11	2,07 ± 0,11	2,02 ± 0,08	
8M	10	BC1054 SF- GE	1,72 0,02	± 0,02	1,63 0,01	± 0,03	1,78 ± 0,03 *	1,85 ± 0,06 *	1,73 ± 0,04 *	1,83 ± 0,03 *	1,77 ± 0,03 *	

En vista de los hallazgos anteriores, se observó una actividad antiartrítica significativa en animales del Grupo 3M que recibieron una administración diaria de BC1054 LS-RO, Grupo 4M. animales que reciben tres veces la administración diaria de BC1054 LS-RO, animales del Grupo 5M que reciben tres veces la administración diaria de BC1054 LS-MA, y animales del Grupo 8M que reciben tres veces la administración diaria de BC1054SF-GE.

Ejemplo 21

Estudios de caso para el tratamiento del dolor intenso

Un hombre de 51 años experimentó un dolor dental intenso debido a la exposición de un nervio después de que se desintegró un empaste. Se percibió que el dolor era demasiado intenso para controlarlo con ibuprofeno o diclofenaco, pero el paciente se mostró reacio a usar codeína (30 mg) con paracetamol (500 mg) que estaba disponible para él. Antes de que el paciente acudiera a ver al dentista para un trabajo dental correctivo, tomó un curso de 7 días de una composición farmacéutica divulgada en la presente (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, etanol al 10% y aceite de colza al 90% (800 mg dos veces al día), que controló eficazmente el dolor. El alivio del dolor se produjo en el plazo de los 30 minutos posteriores a la toma de cada dosis y duró aproximadamente 12 horas antes de volver a administrar la dosis. El control del dolor fue tan bueno que ya no notó el dolor en el diente afectado.

Un varón de 50 años fue diagnosticado con una fractura de maison neuve en el tobillo tras una lesión deportiva. Al paciente se le administraron inicialmente 30 mg de codeína con 500 mg de paracetamol dos veces al día, junto con 10 mg de diclofenaco tres veces al día durante 8 meses para controlar el dolor intenso. Después de experimentar efectos secundarios inaceptables, interrumpió el tratamiento con opiáceos paracetamol y diclofenaco y comenzó un curso de 5 días de una composición farmacéutica divulgada en la presente (BC1054) que comprende 20 mg/kg de ibuprofeno, etanol al 10% y aceite de colza al 90% (600 mg dos veces al día). Después de 2 días informó de una mejora significativa en su dolor, y luego después de 3 días informó que el dolor estaba completamente controlado. Después de un seguimiento de 2 meses, el paciente todavía está libre de dolor intenso y desde entonces ha reanudado una vida deportiva activa.

Ejemplo 22

Tratamiento de una condición de dolor intenso

Una mujer de 62 años se queja de dolor lumbar intenso después de levantar una caja pesada el día anterior. Un médico determina que el dolor inferior se debe a un dolor agudo. La mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción del dolor. En los controles a las una y tres semanas, la mujer indica que sigue teniendo dolor reducido. Esta reducción en los síntomas de dolor agudo indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Un hombre de 22 años se queja de dolor intenso en su hombro derecho que se produjo mientras levantaba pesas en el gimnasio hace un mes. Un médico determina que el dolor intenso es dolor subagudo. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que hay una mejora en su capacidad para mover su brazo sin dolor en su hombro. En los controles de una semana y uno y tres meses, el hombre indica que continúa mejorando la movilidad del hombro y que no tiene dolor. Esta reducción en los síntomas de dolor subagudo indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se usará para tratar a un paciente que padece inflamación crónica asociada con un asma, una bronquiolitis, una bronquitis, un enfisema, una laringitis, una faringitis, una pleuritis, una neumonitis, una rinitis, una sinusitis o cualquier otro tipo de trastorno respiratorio crónico. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo

de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Un hombre de 67 años se queja de dolor intenso en su tobillo de una caída que tuvo dos meses antes. Un médico determina que el dolor es dolor crónico. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, hay dolor reducido en su tobillo y la movilidad del tobillo está mejor. En los chequeos de uno y tres meses, el hombre indica que continúa mejorando el movimiento del tobillo y que no hay dolor. Esta reducción en los síntomas de dolor crónico indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Una mujer de 73 años se queja de dolor intenso después de quemarse el antebrazo en un horno caliente. Un médico determina que el dolor se debe a dolor nociceptivo somático superficial. La mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer es tratada por administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en este documento tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que ya no siente dolor en su antebrazo. En los chequeos de una y tres semanas, la mujer indica que todavía no siente dolor. Esta reducción en los síntomas de dolor nociceptivo somático superficial indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento se usará para tratar a un paciente que padece dolor intenso asociado con cualquier otro dolor nociceptivo somático superficial incluyendo, sin limitación, una tensión muscular excesiva, un trastorno del movimiento repetitivo, un trastorno muscular, una mialgia, una infección, y un dolor inducido por fármacos. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Un hombre de 37 años se queja de dolor intenso debido a una fractura ósea en la pantorrilla mientras practicaba esquí. Un médico determina que el dolor se debe a dolor nociceptivo somático profundo. El hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en la presente, tomada dos veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, el hombre indica que tiene dolor reducido en su pierna. En los controles de una y dos semanas, el hombre indica que continúa teniendo dolor reducido. Esta reducción en los síntomas de dolor nociceptivo somático profundo indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica aquí descrita. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar a un paciente que padece dolor intenso asociado con otro tipo de dolor nociceptivo somático profundo incluyendo, sin limitación, una tensión muscular excesiva, un trastorno de movimientos repetitivos, un trastorno muscular, una mialgia, una infección, y un dolor inducido por fármacos. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico. Los AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Una mujer de 33 años se queja de dolor abdominal crónico. Un médico determina que el dolor abdominal se debe a dolor nociceptivo visceral profundo. La mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Alternativamente, la mujer se trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se describe en la presente memoria tomada tres veces al día. Alternativamente, la mujer se trata

mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se describe en este documento, tomada dos veces al día. Se monitoriza la condición de la mujer y después de aproximadamente 3 días de tratamiento, la mujer indica que hay una reducción en el dolor abdominal. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que continúa reduciendo el dolor abdominal. Esta reducción en los síntomas de dolor nociceptivo visceral profundo indica un tratamiento exitoso con la composición farmacéutica descrita aquí. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica descrita en el presente documento para tratar dolor nociceptivo visceral profundo incluyendo, sin limitación, un dolor visceral funcional, una inflamación gastrointestinal crónica, un dolor autoinmune, un dolor visceral orgánico y un dolor visceral inducido por tratamiento. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-amino fenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un AINE derivado de ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se describió anteriormente.

Un hombre de 66 años se queja de un dolor intenso tras sufrir un ataque cerebral. Un médico determina que el dolor se debe a un dolor neuropático central. Se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado del hombre y después de 3 días de tratamiento el hombre indica que hay una reducción del dolor abdominal. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que sigue teniendo dolor reducido. Esta reducción de los síntomas del dolor neuropático central indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que sufre de dolor intenso asociado con cualquier otro dolor neuropático central o disfuncional incluyendo, sin limitación, trombosis venosa cerebral, tumores cerebrales o abscesos que comprimen una porción del cerebro, lesión traumática del cerebro o de la médula espinal, complicaciones después de una cirugía del cerebro o de la columna, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson, lesiones isquémicas, siringomielia, mielopatía por radiación y mielopatía por VIH. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 58 años, que es diabético, se queja de dolor intenso. Un médico determina que el dolor se debe a un dolor neuropático periférico por neuropatía diabética. Se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de 3 días de tratamiento el hombre indica que hay una reducción del dolor. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que todavía experimenta una reducción del dolor. Esta reducción del dolor neuropático periférico indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otro dolor neuropático periférico o disfuncional incluyendo, sin limitación, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos, trastornos nutricionales, trastornos inducidos por fármacos, síndromes traumáticos y de atrapamiento, complicaciones después de la cirugía, axonopatía distal, neuropatía sensorial del VIH, polirradiculoneuropatía desmielinizante, neuralgia posherpética, avulsiones de raíces nerviosas, neuralgias craneales como neuralgia del trigémino, dolor por cáncer neuropático, compresión de nervios periféricos, plexos nerviosos y raíces nerviosas, neuropatía periférica paraneoplásica, ganglionopatía, complicación de terapias contra el cáncer como quimioterapia, radiación, y cirugía, y síndrome de dolor regional complejo como Tipo 1 y Tipo 2. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Una mujer de 59 años se queja de dolor intenso cuando se le aplica la cantidad más mínima presión en el antebrazo. Un médico determina que el dolor se debe a alodinia. A la mujer se le trata mediante administración tópica de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración tópica de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración tópica de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la

presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado de la mujer y después de 3 días de tratamiento, la mujer indica que el dolor ha disminuido. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo dolor reducido. Esta reducción de los síntomas de la alodinia indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración tópica de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier disestesia como, por ejemplo, hiperalgesia o hiperpatia. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se ha descrito anteriormente.

Una mujer de 47 años se queja de un dolor intenso en la pierna izquierda cuando se inclina para lavar los platos. Un médico determina que el dolor en la pierna se debe a una disfunción del nervio ciático. A la mujer se le trata por administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado de la mujer y después de 3 días de tratamiento, la mujer indica que el dolor ha disminuido. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo dolor reducido en la pierna. Esta reducción de los síntomas de disfunción del nervio ciático indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración tópica de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier mononeuropatía, como, por ejemplo, una disfunción del nervio peroneo común, una disfunción del nervio radial, una disfunción del nervio cubital, una mononeuropatía craneal VI, una mononeuropatía craneal VII, una mononeuropatía craneal III (de tipo compresión), una mononeuropatía craneal III (de tipo diabético), una disfunción del nervio axilar, un síndrome del túnel carpiano, una disfunción del nervio femoral, disfunción del nervio tibial, parálisis de Bell, síndrome de la salida torácica, un síndrome del túnel carpiano u otra neuropatía por atrapamiento focal, y parálisis del sexto nervio (abducente). De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 22 años se queja de un dolor intenso en la pierna derecha que comenzó después de una caminata por el bosque. Un médico determina que el dolor intenso se debe a una enfermedad de Lyme. Al hombre se le trata mediante la administración de una inyección intravenosa de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Alternativamente, al hombre se le trata mediante la administración de una inyección intravenosa de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, al hombre se le trata mediante la administración de una inyección intravenosa de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado del hombre y después de 3 días de tratamiento, el hombre indica que el dolor ha disminuido. En los controles de una semana y uno y tres meses, el hombre indica que continúa sin dolor. Esta reducción de los síntomas de la enfermedad de Lyme indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración por inyección intravenosa de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier multiplex mononeuropático como, por ejemplo, enfermedades sistémicas, trastornos metabólicos, trastornos de nutrientes, trastornos inducidos por fármacos, síndromes traumáticos y de atrapamiento, toxicidad e infecciones. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado de ácido propiónico, un AINE derivado de ácido acético, un AINE derivado de ácido enólico, un derivado de ácido fenámico AINE, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato, se formularán en una composición farmacéutica y se administrarán al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 67 años, alcohólico crónico, que se queja de dolor intenso. Un médico determina que el dolor es una polineuropatía. Se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de 3 días de tratamiento, el hombre indica que el dolor ha disminuido. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que continúa sin dolor. Esta reducción de los síntomas de dolor polineuropático indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará

un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece dolor intenso asociado con cualquier otra polineuropatía, incluyendo, sin limitación, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y un trastorno metabólico genético. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Una mujer de 73 años se queja de un dolor intenso en la vejiga. Un médico determina que el dolor se debe a una neuropatía autónoma. A la mujer se le trata mediante la administración por instilación de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado de la mujer y después de 3 días de tratamiento, la mujer indica que ya no siente dolor en la vejiga. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que todavía no siente dolor. Esta reducción de los síntomas de la neuropatía autónoma indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otra neuropatía autónoma que afecte a cualquier otro órgano interno. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 42 años se queja de dolor intenso cada vez que se le aplica presión en el lado izquierdo de la cara. Un médico determina que el dolor se debe a una neuralgia del trigémino. Al hombre se le trata mediante la administración tópica de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración tópica de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, el hombre se le trata mediante administración tópica de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza la condición del hombre y después de 3 días de tratamiento, el hombre indica que ha reducido el dolor en su cara. En los controles de uno y dos meses, el hombre indica que sigue teniendo dolor reducido. Esta reducción de los síntomas de dolor de la neuralgia del trigémino indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración tópica de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otra neuralgia incluyendo, sin limitación, una neuralgia glossofaríngea, una neuralgia posherpética, un síndrome del túnel carpiano, un meralgia paresthetica, una ciática y un dolor facial atípico. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Una mujer de 54 años se queja de dolor en el hombro izquierdo tras sufrir un infarto. Un médico determina que el dolor se debe a un dolor referido de una isquemia miocárdica. A la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado de la mujer y después de 3 días de tratamiento la mujer indica que hay una reducción del dolor de hombro. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo dolor reducido en el hombro. Esta reducción de los síntomas de dolor referido indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece un dolor intenso asociado con cualquier otro dolor referido incluyendo, sin limitación, una hernia de disco intervertebral. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 26 años se queja de dolor intenso en el lugar donde antes le amputaron el brazo. Un médico determina que el dolor se debe a un dolor fantasma. Se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, se trata al hombre mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado del hombre y después de 3 días de tratamiento el hombre indica que hay una reducción del dolor. En los controles de uno y tres meses, el hombre indica que sigue teniendo dolor reducido. Esta reducción de los síntomas del dolor fantasma indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otro síndrome de dolor por desafrenciación incluyendo, sin limitación, una lesión cerebral, una lesión de la médula espinal, una radiculopatía lumbar, una dolor posterior al ictus, paraplejía, avulsión del plexo braquial u otros tipos de lesiones de los nervios periféricos, una patología del sistema nervioso central. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Un hombre de 58 años se queja de dolor de cabeza. Al hombre se le trata mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Alternativamente, al hombre se le trata mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, al hombre se le trata mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomado dos veces al día. Se monitoriza el estado del hombre y después de 3 horas el dolor de cabeza desaparece. Esta eliminación del dolor de cabeza indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otro dolor de cabeza incluyendo, sin limitación, un dolor de cabeza muscular/miogénico, un dolor de cabeza vascular, un dolor de cabeza por tracción, dolor de cabeza inflamatorio, dolor de cabeza por sinusitis crónica, dolor de cabeza hormonal, dolor de cabeza por rebote, dolor de cabeza orgánico y dolor de cabeza ictal. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos como, por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

Una mujer de 59 años se queja de dolor de cabeza intenso. Un médico determina que el dolor se debe a una migraña. A la mujer se le trata mediante administración oral de una composición farmacéutica que comprende ibuprofeno como se divulga en la presente tomado dos veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante la administración tópica de una composición farmacéutica que comprende aspirina como se divulga en la presente, tomada tres veces al día. Alternativamente, a la mujer se le trata mediante la administración tópica de una composición farmacéutica que comprende naproxeno como se divulga en la presente, tomada dos veces al día. Se monitoriza el estado de la mujer y después de 3 días de tratamiento, la mujer indica que no hay recurrencia del dolor de migraña. En los controles de uno y tres meses, la mujer indica que sigue teniendo una frecuencia e intensidad reducidas del dolor de cabeza por migraña. Esta reducción de los síntomas de la migraña indica un tratamiento con éxito con la composición farmacéutica divulgada en la presente. Se usará un tipo similar de administración oral de una composición farmacéutica divulgada en la presente para tratar a un paciente que padece de dolor intenso asociado con cualquier otro dolor de cabeza por migraña incluyendo, sin limitación, una migraña sin aura (migraña común), una migraña con aura (migraña clásica), una migraña menstrual, un equivalente de migraña (cefalea acéfálica), una migraña complicada, una migraña abdominal y una migraña tensional mixta. De manera similar, cualquiera de los compuestos terapéuticos tales como por ejemplo, un AINE derivado de salicilato, un AINE derivado de p-aminofenol, un AINE derivado del ácido propiónico, un AINE derivado del ácido acético, un AINE derivado del ácido enólico, un AINE derivado del ácido fenámico, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 1 (COX 1), un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (COX 2) o un fibrato se formulará en una composición farmacéutica y se administrará al paciente como se ha descrito anteriormente.

En la presente se describen determinadas realizaciones de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones de estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras leer la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la presente invención se ponga en práctica de otra forma que la descrita específicamente en la presente. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto enumerado en las reivindicaciones adjuntas a la misma como lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente

en todas las variaciones posibles de la misma está abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente de otra manera por el contexto.

Los grupos de realizaciones, elementos o pasos alternativos de la presente invención no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser mencionado y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo divulgados en la presente. Se prevé que uno o más miembros de un grupo puedan incluirse o eliminarse de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera que la especificación contiene el grupo modificado cumpliendo así la descripción escrita de todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la especificación y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los rangos numéricos y los valores que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los rangos numéricos y los valores establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier rango o valor numérico contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. La recitación de rangos numéricos de valores en el presente documento solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor numérico separado que cae dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en este documento, cada valor individual de un rango numérico se incorpora a la presente especificación como si se mencionara individualmente en este documento.

Los términos "un", "uno", "el" y referentes similares usados en el contexto de describir la presente invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos descritos en este documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (p. ej., "tal como") provisto en este documento tiene la intención de iluminar mejor la presente invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ningún lenguaje en la presente especificación debe interpretarse como que indica ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones específicas descritas en el presente documento pueden estar limitadas adicionalmente en las reivindicaciones usando consistentes o consistentes esencialmente en lenguaje. Cuando se usa en las reivindicaciones, ya sea como presentado o agregado por enmienda, el término de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en las reivindicaciones. El término de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o pasos especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas. Las realizaciones de la presente invención así reivindicadas se describen inherentemente o expresamente y se habilitan aquí.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en solución sólida que comprende: a) uno o más compuestos terapéuticos que tienen una actividad contra el dolor que comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica,

en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es un compuesto terapéutico que tiene un ácido o base libre con un logP de 2,2 a 3,0, están presentes uno o más agentes estabilizantes que comprenden un polímero de glicol líquido,

en donde cuando el uno o más compuestos terapéuticos es una sal de compuesto terapéutico con un logP de 2,2 o menos, están presentes uno o más agentes neutralizantes;

b) uno o más lípidos que son sólidos a 20° C que comprenden del 30% al 75% en peso de la composición farmacéutica, en donde el uno o más lípidos tienen un punto de fusión de 40° C a 50° C, y en donde los lípidos comprenden un triglicérido con un ácido graso saturado o insaturado que tiene una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, dos ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄, o tres ácidos grasos saturados o insaturados que tienen cada uno una longitud de carbonos de C₁₂-C₂₄;

c) uno o más lípidos que son líquidos a 20° C que comprenden del 1% al 20% en peso de la composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica en solución sólida tiene un punto de fusión de 30° C o más.

2. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el uno o más compuestos terapéuticos es del 20% al 30% en peso de la composición farmacéutica.

3. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el uno o más lípidos que son sólidos a 20°C es del 35% al 45% en peso de la composición farmacéutica.

4. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el uno o más lípidos que son líquidos a 20°C es del 1% al 10% en peso de la composición farmacéutica.

5. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el uno o más lípidos que son líquidos a 20°C comprenden una o más grasas parcialmente hidrogenadas.

6. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el uno o más lípidos que son líquidos a 20° C comprenden uno o más monoglicéridos.

7. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el uno o más monoglicéridos comprenden monolinoleato de glicerol.

8. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición farmacéutica en solución sólida comprende además uno o más agentes estabilizantes y/o uno o más agentes neutralizantes.

9. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el uno o más agentes estabilizantes comprenden del 1% al 5% en peso de la composición farmacéutica.

10. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el uno o más agentes estabilizantes comprenden un polímero de glicol líquido, un alcohol monohídrico, dimetiléter de isosorbida y de dietilen glicol monoetil éter (2-(2- etoxietoxi)etanol).

11. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el uno o más agentes neutralizantes comprenden del 5% al 55% en peso de la composición farmacéutica.

12. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el uno o más agentes neutralizantes comprenden uno o más ácidos grasos, acetato de sodio o trietanolamina.

13. La composición farmacéutica en solución sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una condición de dolor intenso.

14. La composición farmacéutica en solución sólida para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la condición de dolor intenso es un dolor agudo, un dolor subagudo o un dolor crónico, o en la que la condición de dolor intenso es un dolor nociceptivo, un dolor patológico, un dolor referido, un dolor de cabeza o una migraña.

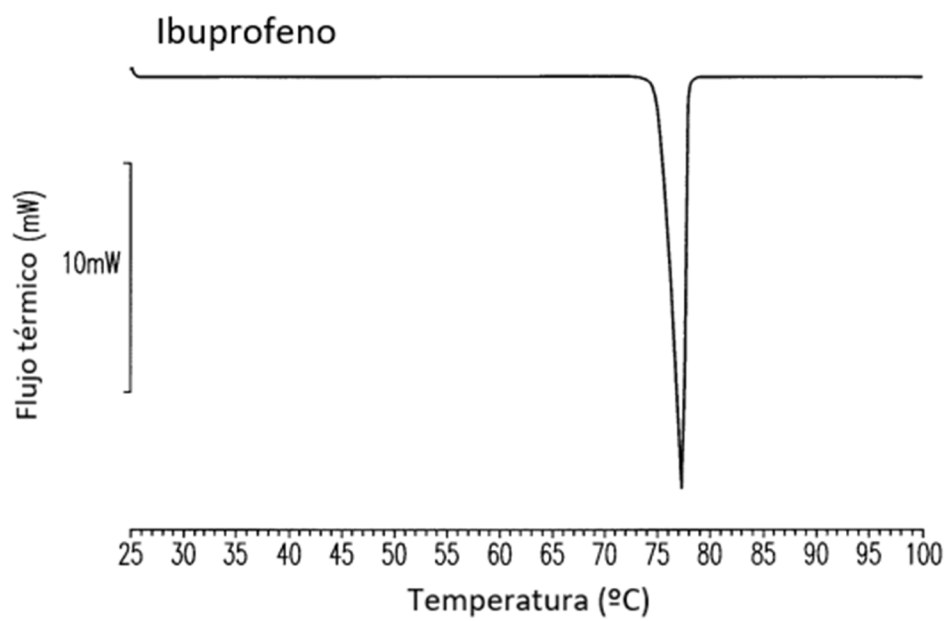


FIG. 1A

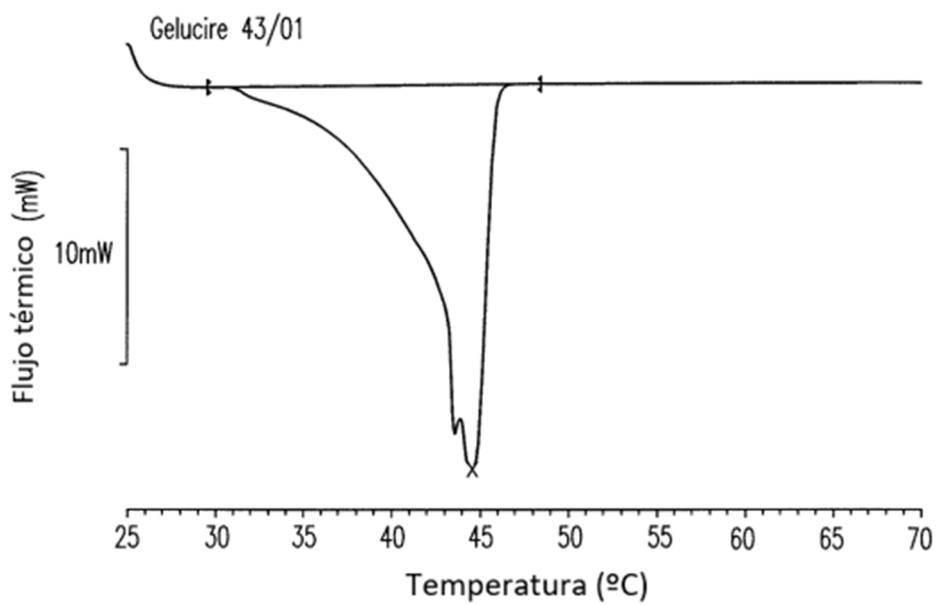


FIG. 1B

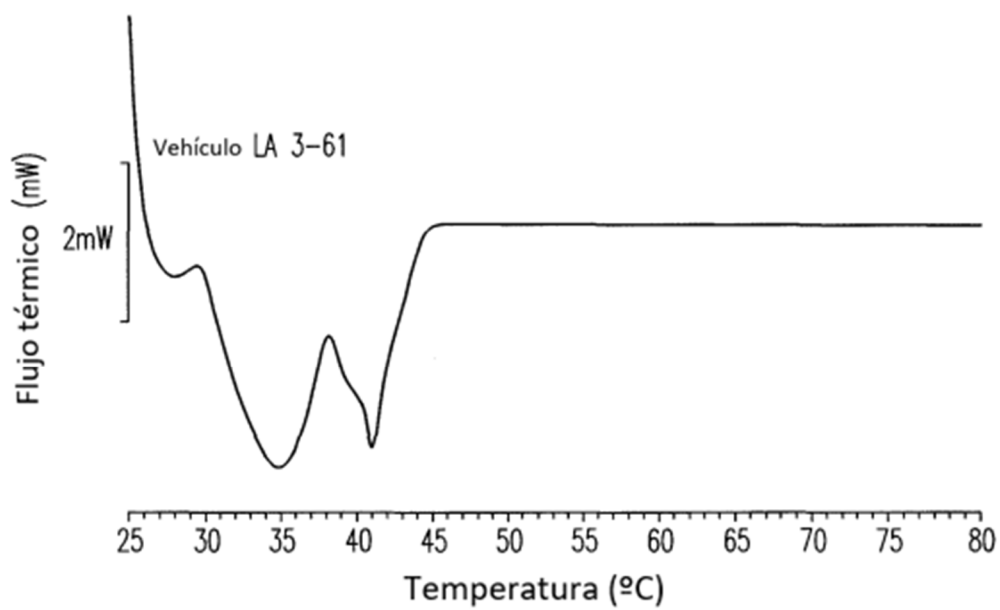


FIG. 1C

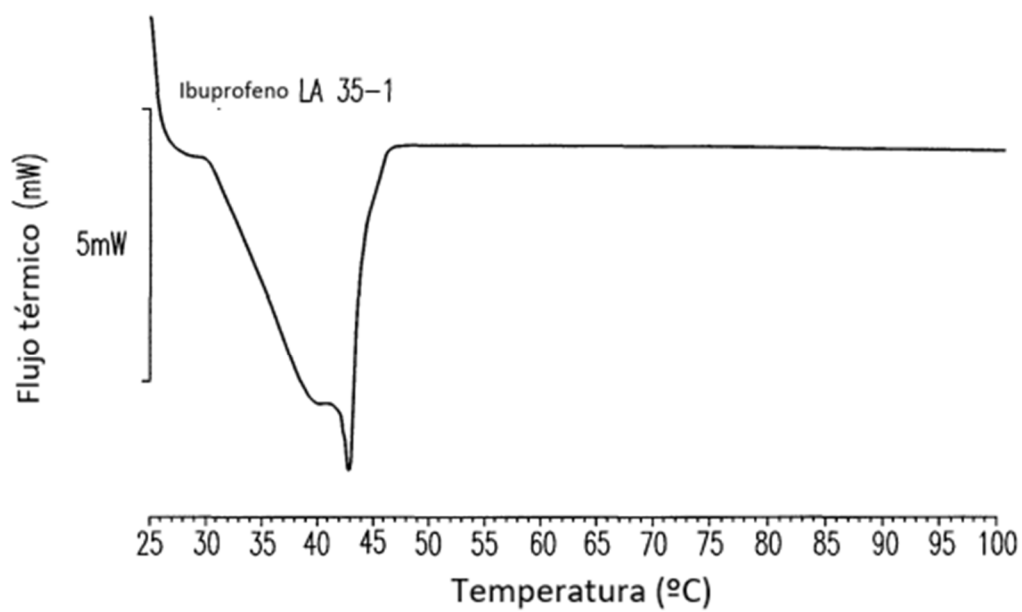


FIG. 1D

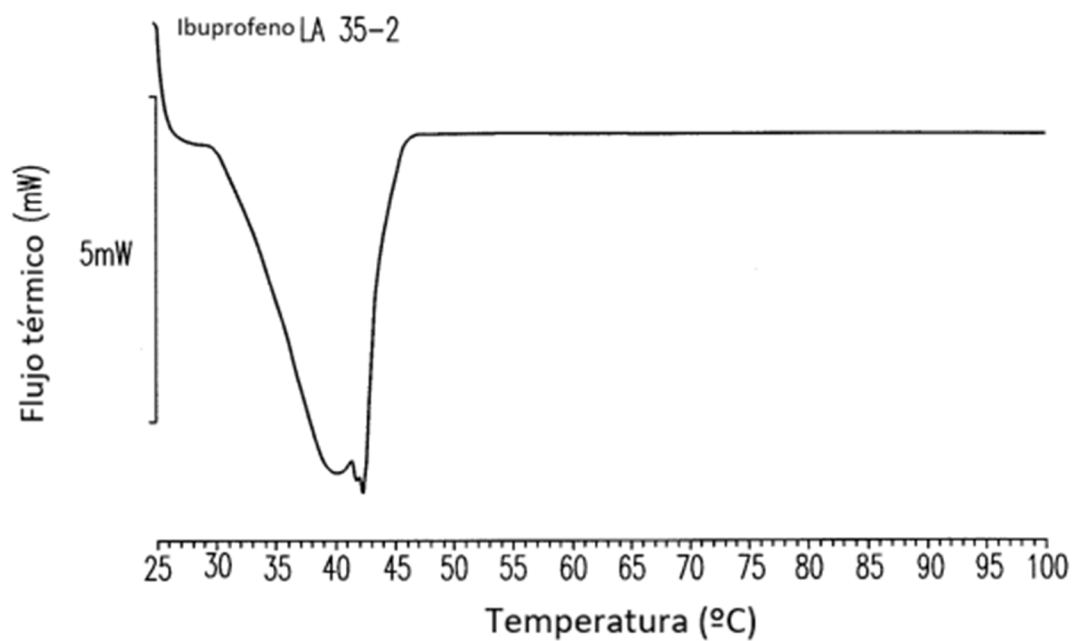


FIG. 1E

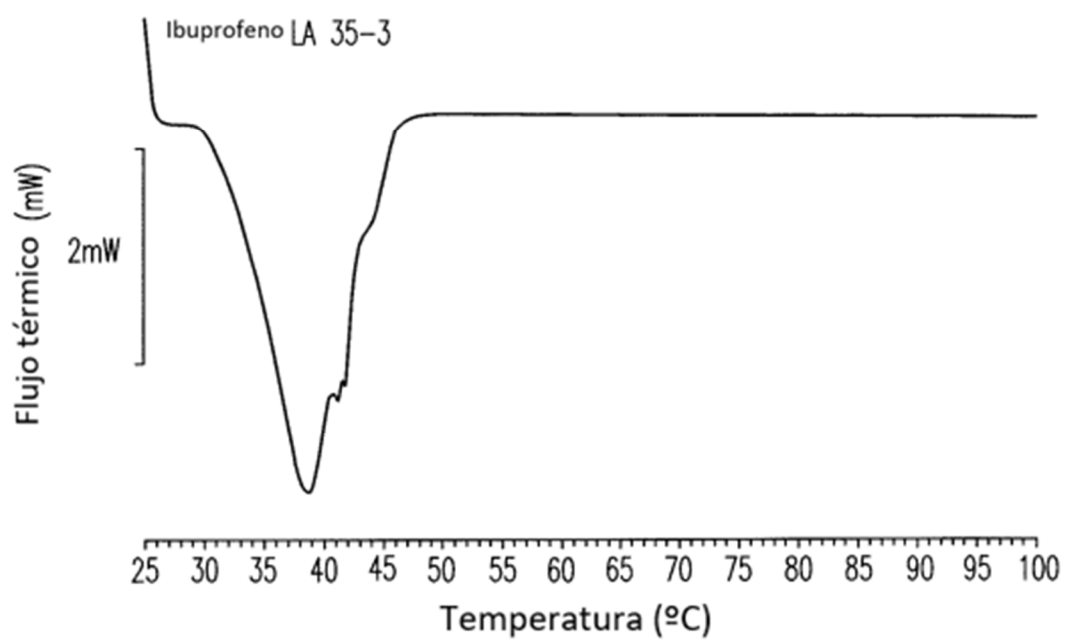


FIG. 1F

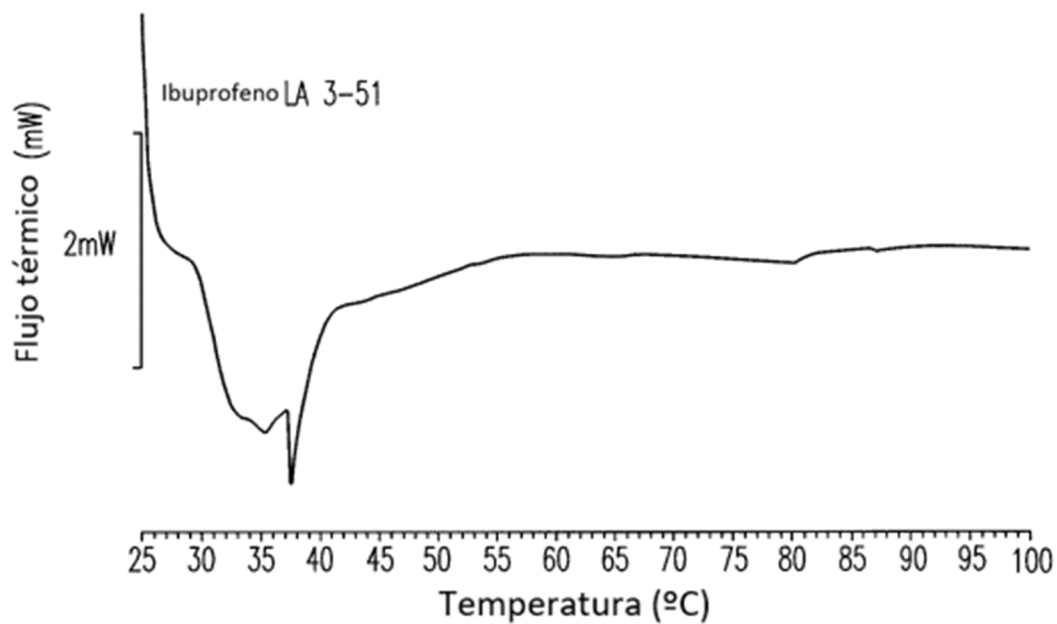


FIG. 1G

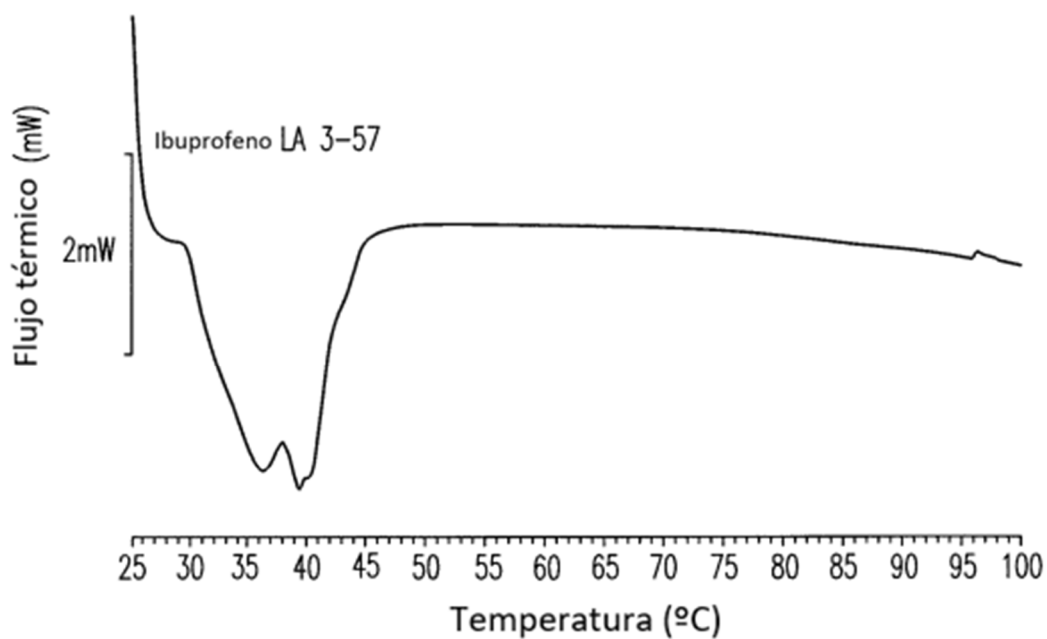


FIG. 1H

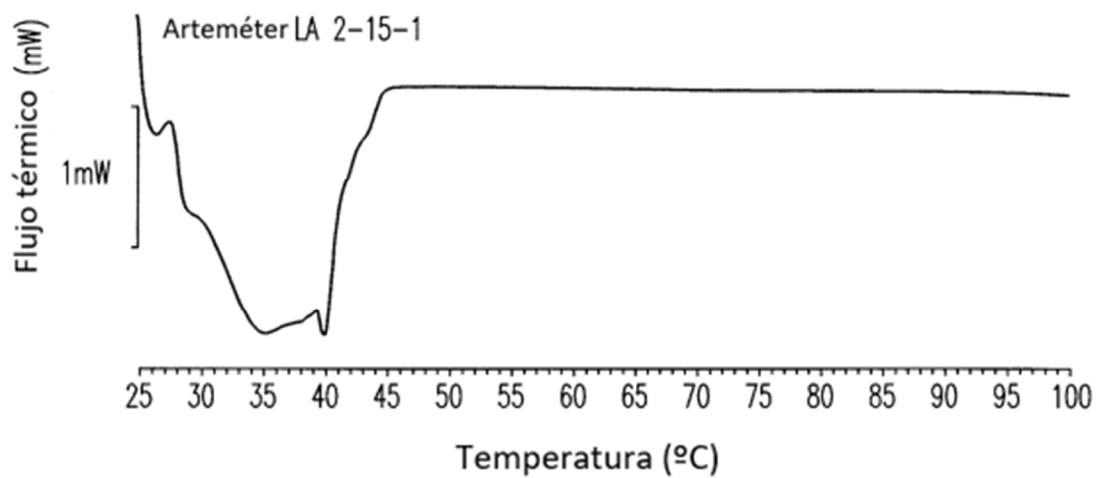


FIG. 2

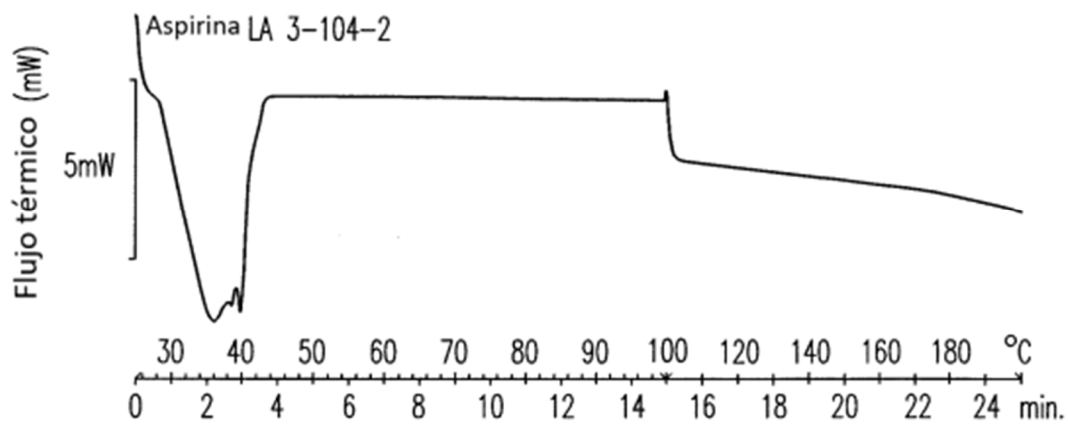


FIG. 3

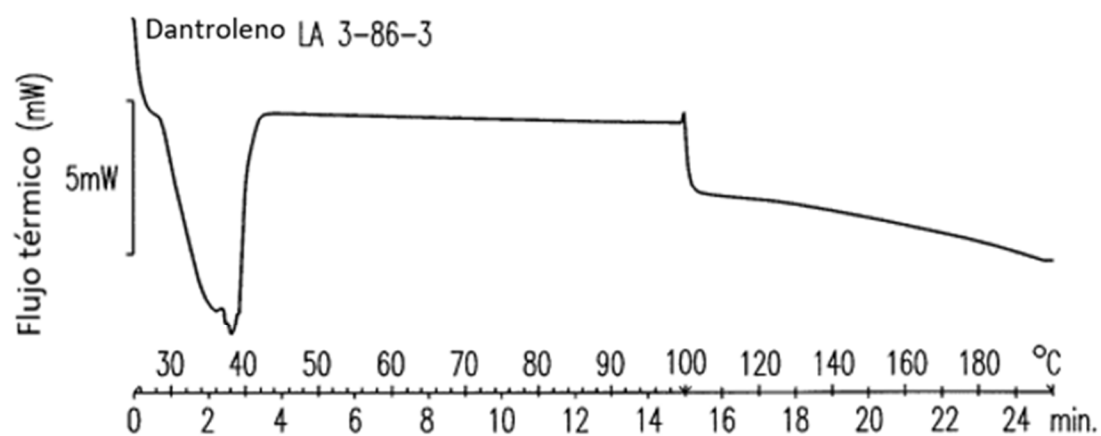


FIG. 4

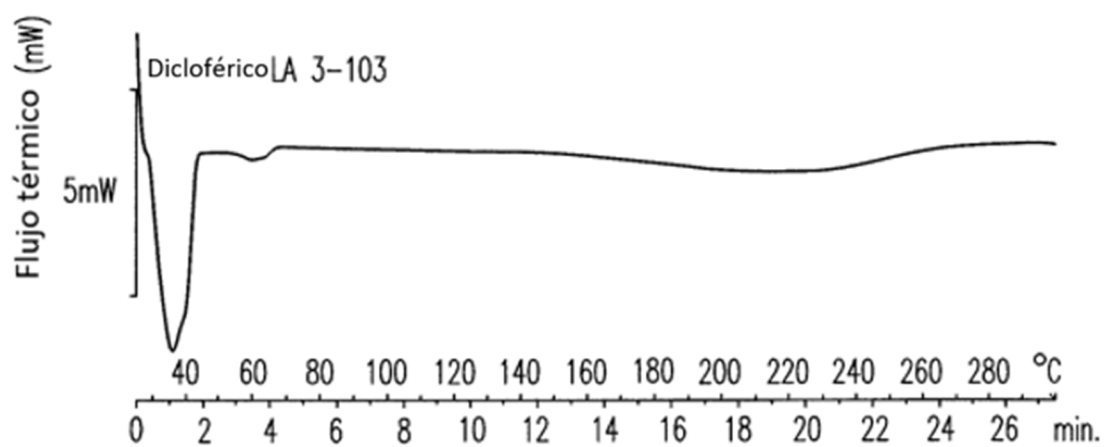


FIG. 5

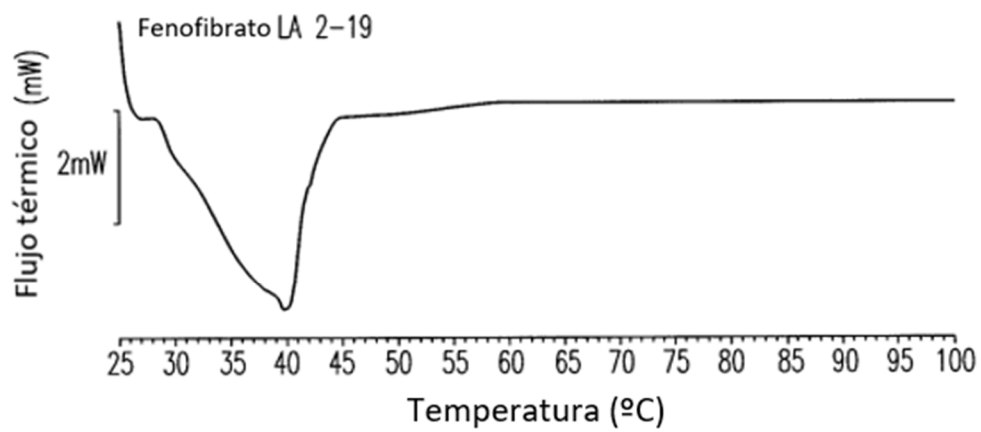


FIG. 6

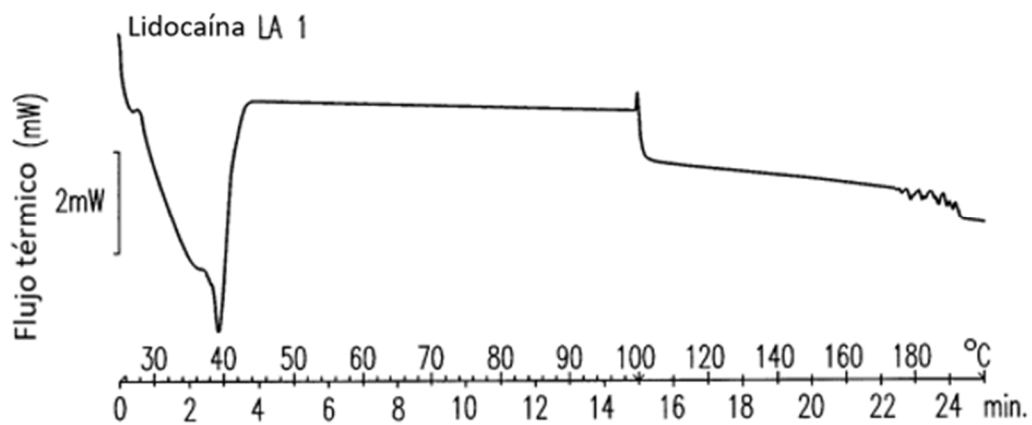


FIG. 7

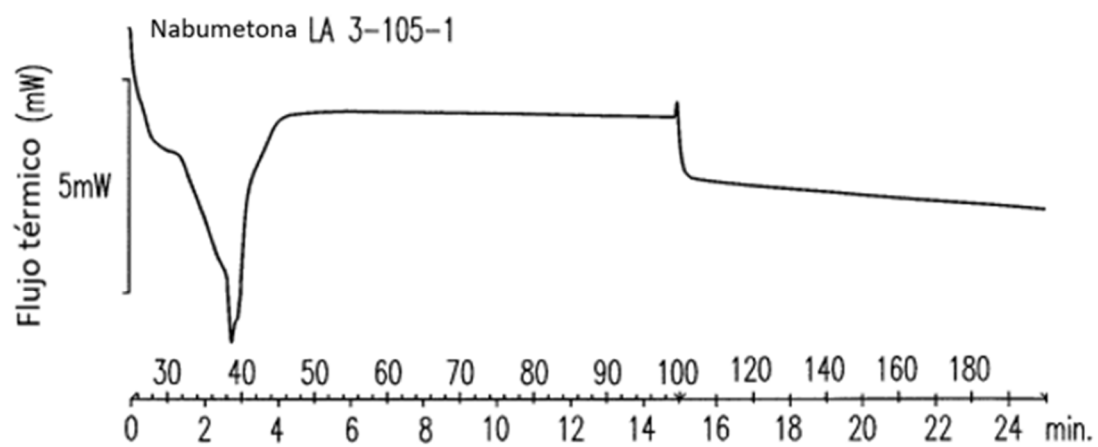


FIG. 8

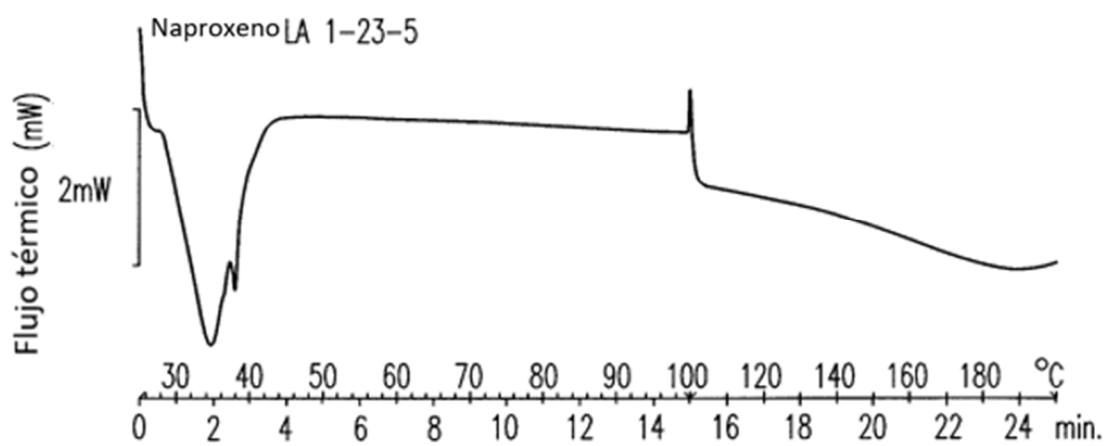


FIG. 9

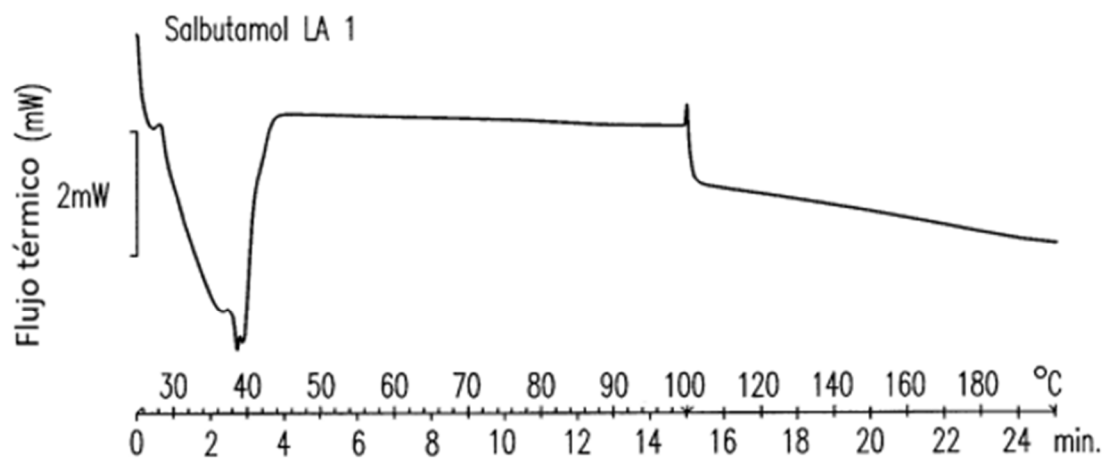


FIG. 10

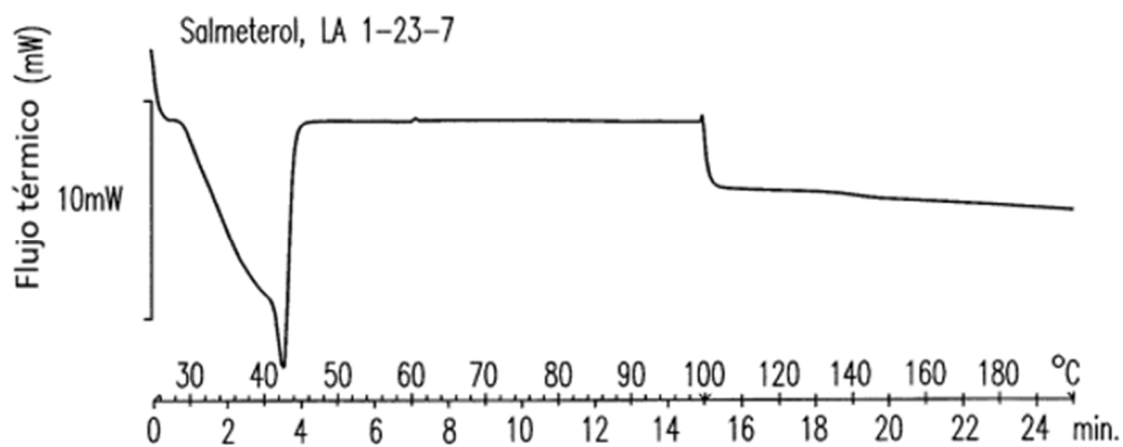


FIG. 11

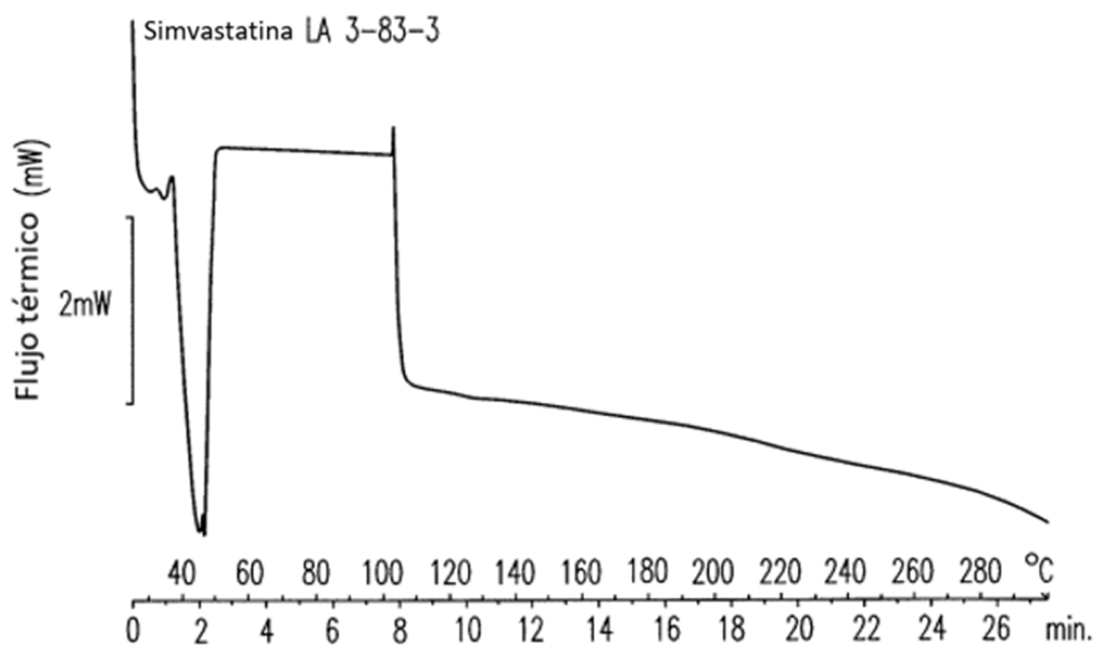


FIG. 12

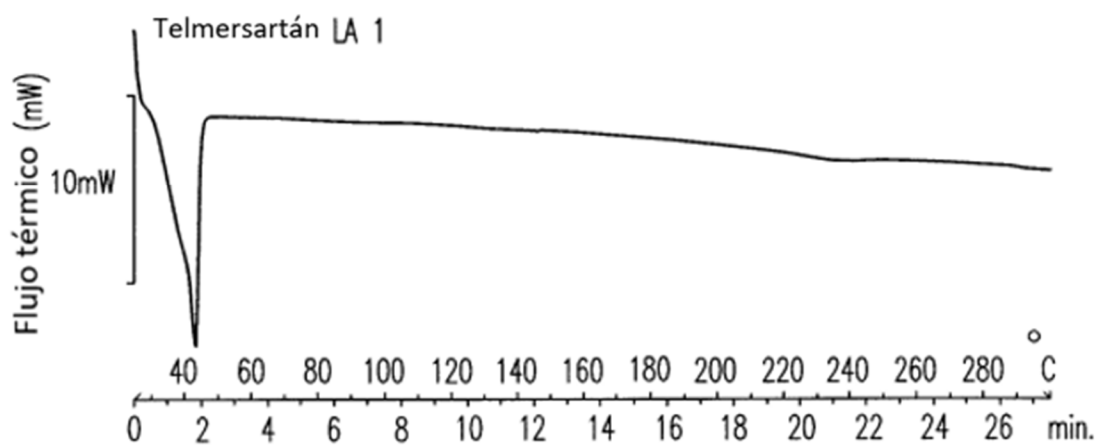


FIG. 13